

FACULTE DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1961

THESE

N°

911

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Francine BELLON

Née le 4 Septembre 1934, à PARIS

Présentée et soutenue publiquement le

LA MICROLITHIASE ALVEOLAIRE PULMONAIRE
CONTRIBUTION A SON ÉTUDE CLINIQUE,
BIOLOGIQUE ET ANATOMIQUE

Président : Monsieur J. DELARUE (Professeur)

D. P. TAIB

8, Rue Casimir - Delavigne
PARIS - VI°

1961

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

--:-

Année 1961

N°

T H E S E
pour le
DOCTORAT EN MEDECINE
(Diplôme d'Etat)
par

Francine BELLON

Née le 4 Septembre 1934
à Paris.

--:-

Présentée et soutenue publiquement
le

--:-

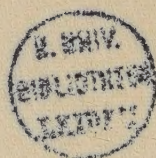
LA MICROLITHIASSE ALVEOLAIRE PULMONAIRE.
CONTRIBUTION A SON ETUDE CLINIQUE, BIO-
LOGIQUE ET ANATOMIQUE.

--:-

Président : Monsieur J. DELARUE (Professeur)

--:-

D.P. TAIB
8, rue Casimir-Delavigne
PARIS
1961.



PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. ALAJOUANINE (T), AUBIN (A), BENARD (H), BUL-
LIARD (H), CADENAT (F), CHABROL (E), CHAMPY (C),
DEBRE (R), FEY (B), GASTINEL (P), GUILLAIN (G),
HALPHEN (E), HAZARD (R), HEUYER (G), LANTUEJOUL (P),
LAROCHE (G), LEVY-SOLAL (E), LIAN (C), LOEPER (M),
MARION (G), MATHIEU (P), MOCQUOT (P), MONDOR (H),
MONOD (R), MOREAU (R), OLIVIER (E), PETIT-DUTAIL-
LIS (D), PASTEUR VALLERY-RADOT (L), RICHET (C),
SENEQUE (J), STROHL (A), TANON (L),

DOYEN : Léon BINET
Membre de l'Institut
ASSESEUR Jean VERNE

I - PROFESSEURS

MM.
Anatomie DELMAS (A)
Anatomie pathologique DELARUE (J)
Anesthésiologie BAUMANN (J)
Bactériologie FASQUELLE (R)
Biochimie médicale JAYLE (M.F.)
Biologie appliquée à l'Education
physique et aux Sports CHAILLEY-BERT (P)
Biologie médicale FAUVERT (R)
Cancérologie médicale et sociale BERNARD (J)
Clinique carcinologique (Necker) REDON (H)
Clinique cardiologique (Broussais) MOUQUIN (M)
..... (Beaujon SICARD (A)
..... (Cochin QUENU (J)
Cliniques chirur- (Hôtel-Dieu PATEL
gicales (Saint-Antoine GOSSET (J)
..... (Salpêtrière MOULONGUET (P)
..... CORDIER (G)
..... LORTAT-JACOB
..... LAURENCE
Clinique de chirurgie infantile et
orthopédique (Enfants-Malades) FEVRE (M)
Clinique chirurgicale orthopédique
et réparatrice (Cochin) MERLE d'AUBIGNE (R)
Clinique de chirurgie cardiovascu-
laire (Broussais) de GAUDART d'ALLAINES (F)
Clinique de chirurgie pleuro-
pulmonaire (Laënnec) MATHEY (J)
Clinique endocrinologique (Pitié) DECOURT (J)
Clinique génétique médicale (E. Mal) LAMY (M)
Clinique Gynécologique (Broca) FUNCK-BRENTANO (P)

	MM.
Hygiène des collectivités	DEPARIS
(ch. à t.pers.)	
Hygiène et clinique de la première	
enfance (Trousseau)	TURPIN (R)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (P)
Médecine du Travail	DESOILLE (H)
Médecine légale	PIEDELIEVRE (R)
Parasitologie	GALLIARD (H)
Pathologie exotique	LAVIER (G)
Pathologie expérimentale et	
comparée	MERKLEN (F.P)
Pathologie médicale	MILLIEZ
Pathologie et thép.générales	BOUDIN
Pharmacologie et matière médicale	CHEYMOL (J)
Physiologie	BINET (L)
Physiologie (ch. à t. pers.)	PARROT
Physique médicale	DOGNON (A)
Radiologie médicale	DESGREZ (H)
Technique chirurgicale	LEGER
Thérapeutique	CONTE

II - PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS
AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

	MM.
Anatomie	(CABROL (C)
	(COUINAUD (C)
	(OLIVIER (G)
	(GAUTHIER-VILLARS
	(Melle P) pr.s.ch.
Anatomie pathologique	(BUSSER (F)
	(GOUYGOU (Ch)
	(ORCEL (L)
	(PAILLAS (J)
Anasthésiologie	(VOURC'H (G)
	(NEVOT (A) pr.s.ch.
Bactériologie	(BARBIER (P)
	(CHRISTOL (D)
	(TOURNIER (P)
	(DESGREZ (P) pr.s.ch.
Biochimie médicale	(POLONOVSKI (J) m.conf.
	(SCHAPIRA (G) pr.t.p.
Carcinologie	(DENOIX (P)
	(MATHE (G)
Dermato-syphiligraphie	DUPERRAT (B)
Electro-radiologie	LEDoux-LEBARD (G)
Embryologie	TUCHMAN-DUPLESSIS (H)

MM.

Hématologie	(BILSKI-PASQUIER (G) DAUSSET (J)
Histologie	(COUJARD (R) pr.s.ch. MAROIS (M) RACADOT (J)
Hydrologie	CORNET (A)
Hygiène	(BOYER (J) pr.s.ch. CORRE-HURST (Mme L)
Maladies infectieuses	(BASTIN (R) DUPONT (V) DEROBERT (L) pr.s.ch.
Médecine légale	HADENGUE (A) FOURNIER (E) GUENIOT (M)
Médecine du travail	ALBAHARY (C)
Neurologie	LHERMITTE (F) GRANJON (A) HERVET (E) LE LORIER (G)
Obstétrique	MORIN (P) MUSSET (R) ROBEY (M) THOYER-ROZAT (J)
Ophtalmologie	BREGEAT (P) SARAUX (H) JUDET (R)
Orthopédie	RAMADIER (J)
Oto-rhino-laryngologie	DEBAIN (J)
Parasitologie	(BRUMPT (L.C) pr.s.ch. CHABAUD (A) BARCAT (J) BINET (J.P.) CAUCHOIX (J) CHATELIN (C.L) DUBOST (Ch) DUBOST (Cl)
Pathologie chirurgicale	FAUREL (J) FLABEAU (F) GERMAIN (A) LOYGUE (J) MERCADIER PERROTIN (J) ROBERT (H) THOMERET (G)
Pathologie exotique	SCHNEIDER (J)

Gérontologie	BOURLIERE
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	DEGOS (R)
Clinique des maladies des enfants	CATHALA (J)
Clinique des maladies infectieuses	MOLLARET (P)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J)
Clinique des maladies métaboliques	HAMBURGER (J)
Clinique des maladies du sang	MARCHAL (G)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	GARCIN (R)
(Cochin	BROUET
(Cochin	JUSTIN-BESANCON
(Hôtel-Dieu	BARIETY (M)
Cliniques médicales (Broussais	SOULIE (P)
(Pitié	DREYFUS (G)
(St-Antoine	KOURILSKY (R)
(Boucicaut	LENEGRE
Clinique médicale d'hydrologie thérap. et climatologie (Bichat)	DEBRAY (C)
Clinique médicale propédeutique	de GENNES (L)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nu- trition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M)
Clinique de neuro-chirurgie	DAVID
(Baudelocque	LACOMME (M)
Cliniques (Port-Royal	VARANGOT
obstétricales (Foch	MERGER
Clinique obstétricale et gynécol.	LEPAGE
Clinique ophtalmologique	RENARD (G)
Clinique oto-rhino-laryngologique	AUBRY (M)
Clinique de pathologie respiratoire	TURIAF
Clinique de pédiatrie sociale	MARIE (J)
Clinique de pneumo-phtisiologie	BERNARD (E)
Clinique psychiatrique infantile	MICHAUX (L)
Clinique de puériculture	LELONG (M)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F)
Clinique stomatologique (Pitié)	DECHAUME (M)
Clinique thérapeutique médicale	LEMAIRE (A)
Clinique urologique (Cochin)	COUVELAIRE
Electrophysiologie médicale	DJOURNO (A)
Embryologie	GIROUD (A)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	de SEZE
Histologie	VERNE (J)

	MM.
Pathologie expérimentale	CROSNIER (J)
	HARTMANN (L)
	LOEPER (J)
Pathologie expérimentale	MAURICE (J)
	PLAS (F)
	RICHET (G)
	AUSSANNAIRE (M)
	BOUR (H)
	BOUVIER (J)
	BOUVRAIN (Y)
	BRICAIRE (H)
	BRISSAUD (H)
	BROCARD (H)
	BUGE (A)
	CASTAIGNE (P) m.conf.
Pathologie médicale	CATINAT (J)
	CONTAMIN (F)
	COURY (C)
	FREZAL (J)
	HOUSSET (E)
	LAROCHE (Cl)
	LESOBRE (R)
	MACREZ (C)
	NICK (J)
	PEQUIGNOT (H)m.conf.
	ROYER (P)
	WOLFROMM (R)
	JOSEPH (R)
	MANDE (R)
Pédiatrie-Puériculture	MOZZICONACCI (P)
	POLONOVSKI (C)
	ROSSIER (A)
	LEVY (Melle J)pr.s.ch.
Pharmacologie	BOISSIER (J)
	LECHAT (P)
Physiologie	DEJOURS (P)
Physique médicale	GOUGEROT (L)m.conf.
Pneumo-phtisiologie	KREIS (B)
Psychiatrie	FICHOT (P)
Psychiatrie infantile	DUCHE (D)
Rhumatologie	DELBARRE (F)
	CERNEA (T)
Stomatologie	CHAPUT (Mme A)m.c.agr.
	GRELLET (M)
	CHASSAGNE (P)
Thérapeutique	LAMOTTE (M)
Urologie	QUENU (L)

III - PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE A TITRE PERMANENT

	MM.		MM.
	(ABOULKER (P)		(GRASSET (J)
	(AMELINE (A)	Clinique	(MAYER (M)
	(HUGUIER (J)	obstétricale	(RAVINA (J)
Clinique	(OLIVIER (C)	Clinique	(DESVIGNES (P)
chirurg.	(PADOVANI (P)	ophthalmol.	(OFFRET (G)
	(POILLEUX (F)	Clinique	
	(ROUX (M)	oto-rhino-	(MADURO (R)
	(VERNE (J.M.)	laryng.	
	(HAGUENEAU (J)	Clinique	
	pr.s.ch.	pédiatrique	(LAPLANE (R)
Clinique	(DOMART (A)	et puéricul-	
médicale	(PERRAULT (M)	ture	
	(RAMBERT (P)	Clinique	(BARUK (H)
	(THIEFFRY (S)	psychiatrique	
		Clinique	(KUSS (R)
		urologique	

IV - PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie	MM. HAUDUROY (P) pr.s.ch.
Biochimie médicale	ETTORI (J) pr.à t.pers.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J) pr.s.ch.
Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J)
Secrétaires	Mme BEURLAND (H)
	Melle CHAINTREUIL (G)
	Melle HURE (A)
Conservateur, chargé de la direction	
de la bibliothèque	M. le Dr. HAHN (A)
Conservateurs	Melles DUMAITRE (P), GOICHON (A.M)
Bibliothécaires	Mme CONTET (J), Melles LAURENT (H), LE NOIR (G), QUIEVREUX (E)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A mon Père,

A tous les Miens,

A mes Amis.

A Monsieur le Professeur J. DELARUE,

Professeur d'Anatomie Pathologique à la
Faculté de Médecine de Paris,
Chevalier de la Légion d'Honneur,

Qui nous a fait l'honneur d'accepter
la présidence de cette thèse,

Qu'il veuille bien trouver ici
l'expression de notre gratitude
et de notre profond respect.

A Monsieur le Docteur R. ISRAEL-ASSELAIN,

Médecin des Hôpitaux de Paris,
Chef du Service des voies respiratoires
du Centre Médico-Chirurgical Foch

Qui m'a inspiré le sujet de cette
thèse et m'a guidée au cours
de mes études,

Qu'il trouve ici l'expression de
mon affectueux attachement.

A Monsieur le Docteur ABELANET

Professeur Agrégé d'Anatomie Pathologique
à la Faculté de Médecine de Paris,
Ancien Interne des Hôpitaux d'Angers,
Chargé de Recherche au C.N.R.S.

En remerciement de l'aide qu'il
m'a apportée dans l'élaboration
de ce travail,

En témoignage de ma vive gratitude.

A Monsieur le Professeur R. DEBRE

A Messieurs les Docteurs M. MORIN
Médecin des Hôpitaux de Paris,
J.L. LAFON
J. GRAVELEAU
J. AILLET

J. CHEBAT
J. LECHIEN

Qui m'ont aidée de leurs conseils
pour la mise au point de ce
travail.

J. COURTIAL
G. GRICOUROFF
A. ZAJDELA
M. COTON
de la Fondation Curie

J. ROUJEAU
P. GANTER
Assistants de la Chaire d'Anatomie
Pathologique de Paris
(Professeur J. DELARUE)

J. LEVADITI

A Madame le Docteur J. CONTE

LA MICROLITHIASE ALVEOLAIRE PULMONAIRE.
CONTRIBUTION A SON ETUDE CLINIQUE, BIOLOGIQUE
ET ANATOMIQUE

--:--

INTRODUCTION

-:-

Comme toutes les affections thoraciques longtemps asymptomatiques, la microlithiase alvéolaire pulmonaire a été considérée jusqu'à ces dernières années comme une maladie exceptionnelle, sans autre intérêt que son aspect morphologique si particulier : l'envahissement progressif des alvéoles par des microcalculs stratifiés.

En réalité depuis l'apparition du dépistage radiologique systématique et l'application de la biopsie pulmonaire au diagnostic des miliaires, l'aspect clinique et anatomique de ce syndrome s'est progressivement précisé jusqu'à réaliser une véritable entité définie par ses aspects radiologiques, sa structure histologique et son caractère familial.

En fait beaucoup des problèmes soulevés dans les publications n'ont reçu aucune interprétation définitive. C'est sur trois d'entre eux que nous désirons plus particulièrement insister sans négliger pour cela les autres aspects de cette importante question.

Le problème de l'évolution dynamique de cette miliaire et ses modifications éventuelles a retenu tout particulièrement notre attention. Si les descriptions antérieures font état d'un accroissement du nombre des microlithes, d'un envahissement progressif

du parenchyme par cette marée de microcalculs, elles laissent entendre que d'emblée le microlithe possède une densité importante et par conséquent une charge calcique considérable. Or il semble à la lecture de nos propres documents que l'état de miliaire calcique ne représente qu'un moment de l'évolution, qu'un stade évolutif terminal de la maladie.

Si le contraste entre l'importance des images radiologiques et la parfaite tolérance de l'affection a été souligné dans toutes les publications, l'étude des troubles de la fonction respiratoire s'est réduite le plus souvent à des appréciations globales, trop grossières pour définir avec précision les altérations parenchymateuses initiales. Quelles sont-elles en réalité ?

La structure infime de ces microcalculs, leurs rapports avec les éléments avoisinants, les modifications du parenchyme pulmonaire et, a fortiori, la genèse des microlithes constituent des problèmes que l'étude des biopsies permet de faire progresser si l'on s'accorde à effectuer une confrontation anatomo-clinique très précise.

C'est pourquoi il nous a paru intéressant de reprendre ce problème de la microlithiase en tentant d'apporter des précisions sur l'évolution radiologique, sur l'aspect de la fonction respiratoire et sur la structure histo-pathologique des microlithes et du parenchyme au sein duquel ils se développent.

Pour tenter de répondre à ces différentes questions, nous utiliserons l'ensemble des cas publiés après avoir étudié avec le plus de minutie possible deux observations nouvelles. La première nous a été confiée par le Docteur ISRAEL-ASSELAIN. Elle concerne une de ses malades, régulièrement suivie dans son service des Voies respiratoires au Centre Médico-Chirurgical Foch.

La seconde nous a été très aimablement communiquée par le Docteur J. ROUJEAU.

Grâce à l'obligeance du Professeur DELARUE qui a accepté de présider cette thèse, et à la compréhension de ses collaborateurs,

MM. ABELANET, ROUJEAU et GANTER, nous avons eu la possibilité de réaliser une étude histo-pathologique détaillée et comparative des biopsies pulmonaires de ces deux observations privilégiées.

HISTORIQUE

-:-

L'individualisation de la microlithiase, telle que nous la connaissons maintenant, s'est faite en plusieurs étapes.

C'est FRIEDREICH qui, en 1856, identifie les corps amylacés intra-pulmonaires sur des pièces nécropsiques. Cette période anatomique s'étend sur plus d'un demi-siècle et est caractérisée surtout par les publications de ZAHN (1878) et de HLAVA (1882).

HARBITZ est le premier à publier l'aspect radiologique de la pièce nécropsique. Il insiste particulièrement sur la calcification diffuse du parenchyme pulmonaire. Il semble en fait qu'il ait décrit pour la première fois, en 1918, une microlithiase authentique sans cependant l'individualiser sur le plan anatomo-clinique.

En effet, jusqu'à cette observation, la microlithiase fut confondue avec les corps amylacés qui pourtant en diffèrent tant par leur charge calcique peu accusée que par leur faible diffusion. Cette particularité de l'affection n'avait pas échappé à HOLMES qui, en 1931, publiant une observation, la dénomme "calcinose pulmonaire" ; cette terminologie fut d'ailleurs reprise ensuite par Sydney MORRISON (1933).

Le premier cas étudié cliniquement et histologiquement est rapporté par SCHILDKNECHT (1932).

C'est à PUHR que revient le mérite d'avoir défini en 1933 cette entité anatomo-clinique et d'avoir trouvé la terminologie la plus adaptée et la plus caractéristique de cette affection "Mikrolithiasis alveolaris pulmonum".

Son caractère familial est dès lors souligné par MIKHAILOV (1944) qui publie trois cas touchant un frère, une soeur et le fils de cette dernière.

SOSMAN, DODD et JONES (1957) dans leur important mémoire ajoutent 23 cas nouveaux aux 22 déjà connus. Ils insistent sur la survenue familiale de la maladie et ouvrent l'étape actuelle avec ses visées étiologiques et fonctionnelles.

Depuis ce regroupement qui porte à 45 le total des observations publiées, les auteurs italiens PEROSA et RAMUNNI font une nouvelle synthèse anatomo-clinique en 1959 : ils rapportent 10 cas nouveaux répartis dans deux familles et réunissent dans un tableau synoptique les soixante-dix connus à cette époque.

La première observation française fut présentée par MM. BENARD, RAMBERT et PEQUIGNOT en 1950 à la Société Médicale des Hôpitaux de Paris. Il s'agissait d'une découverte d'autopsie chez un malade de 72 ans.

Par contre en 1958, SEMELAIGNE publie deux observations exclusivement cliniques mais très caractéristiques, chez un frère et une soeur d'âge scolaire.

Il en est de même des deux cas décrits par FREOUR (1959).

Les deux observations que nous rapportons constituent donc les 84e et 85e de la littérature. Leur intérêt tient au fait qu'elles sont anatomo-cliniques et que surtout elles représentent des stades peu évolués de la Maladie.

PREMIERE OBSERVATION

-:-

C'est dans le service du Docteur ISRAEL-ASSELAIN, au Centre Foch, que Melle O..., âgée de 16 ans, étudiante, est hospitalisée en juin 1959 pour une image miliaire pulmonaire découverte à l'occasion d'un examen systématique scolaire.

La première constatation clinique remonte à mars 1949. A cette époque une cuti-réaction tuberculinique faite par le médecin scolaire s'avère positive. C'est la première fois qu'une telle investigation est pratiquée. On ignore donc la date d'apparition de la sensibilité à la tuberculine.

Un cliché thoracique révèle alors l'existence d'une image miliaire bilatérale, symétrique, prédominant dans les régions péri-hilaires et aux bases. La trame bronchique est accentuée. Il n'y a pas d'adénopathies médiastinales ni hilaires visibles (+).

L'absence de symptomatologie clinique amène à considérer cette image miliaire comme la

(+) La lecture de ces clichés a été ultérieurement facilitée par la correction au Loggetron. Grâce à cet appareil basé sur la modulation électronique, nous avons pu obtenir des radiographies très améliorées comportant une atténuation des contrastes d'ensemble et une augmentation des contrastes de détail.

traduction radiologique d'une granulie froide. Malgré ce diagnostic aucune thérapeutique spécifique n'est entreprise chez cette enfant de 6 ans. On se contente de lui administrer du calcium et du stérogyl par voie buccale, en cures discontinues, pendant les deux années suivantes.

L'état général reste excellent, l'examen pleuro-pulmonaire est strictement négatif, le développement staturo-pondéral se fait normalement. L'enfant est suivie assez régulièrement par son médecin de famille, le Dr PANZANI, à Nice, tant du point de vue clinique que radiologique. Un cliché de septembre 1949 que nous avons pu comparer avec le précédent montre une image similaire. Il est intéressant de noter l'absence de calcification à ce moment.

Mais sept ans plus tard, en 1956, la miliaire a pris un aspect très particulier. Toujours symétrique et aussi fin, le granité a alors envahi les deux tiers inférieurs des champs pulmonaires. La grande scissure est soulignée à droite. La tonalité calcique de cette miliaire est alors manifeste, estompant les contours cardiaques et diaphragmatiques. Les apex semblent indemnes et, fait très important, il n'y a aucune adénopathie, ni récente ni calcifiée, visible sur ce cliché standard.

L'extension du processus ne s'accompagne d'aucune altération de l'état général, d'aucun signe fonctionnel pulmonaire décelable à l'examen clinique.

Le Dr LEVERE, de Nice, qui, à cette date, a pratiqué une radiographie, évoque le diagnostic de "granulie calcique".

Aucun contrôle n'est effectué jusqu'en 1959. C'est à Paris, que le Dr KAPLAN, médecin scolaire, alarmé par cette image radiologique, adresse Melle O... au Dr ISRAEL-ASSELAIN.

L'interrogatoire de la mère précise les an-

técédents. L'enfant est née en Guinée en 1943. Elle revient en Corse avec sa famille, à l'âge de 2 ans et y reste jusqu'à 5 ans. En 1948, elle vient habiter Nice et c'est un an plus tard que le diagnostic de miliaire y sera porté pour la première fois. Depuis 1958, elle demeure à Paris.

En 1948, c'est-à-dire un an avant la découverte de l'allergie tuberculinique, un épisode "grippal" a retenu l'attention par son importance. La thérapeutique se limite à un repos d'un mois associé à l'administration de Stérogyl 15. En dehors de cet épisode pulmonaire, les antécédents ne comportent que des données banales ; maladies infantiles sans complications et appendicectomie en 1953.

Par contre, depuis l'âge de 7 ans, elle présente un léger trouble de la marche, attribué à un discret raccourcissement du membre inférieur gauche. Cette anomalie est imputable à une subluxation de la hanche dont l'origine reste discutable. Elle est peut-être secondaire à une ostéochondrite juvénile ou bien relève d'une étiologie héréditaire. En effet sa grand'mère et l'une de ses tantes maternelles présentent la même anomalie.

De toute façon, l'interrogatoire ne révèle aucun antécédent respiratoire (pleuro-pulmonaire ou bronchique) important. La famille insiste cependant sur la fréquence des incidents rhino-pharyngés et amygdaliens.

Lors de son hospitalisation, Melle O... est en parfait état général. Son poids est de 54 Kg. pour une taille de 1,62 m.

La symptomatologie fonctionnelle est nulle. Il n'y a en particulier aucun signe respiratoire ou cardiaque, pas de toux ni d'expectoration, pas de douleurs thoraciques. L'absence de signes fonctionnels cardio-respiratoires est d'ailleurs soulignée par l'activité de cet-

te jeune fille. En effet elle pratique très fréquemment le basket-ball, sans que ce sport n'entraîne la moindre dyspnée ou l'apparition d'une cyanose discrète.

L'examen physique du thorax est strictement normal. La percussion symétrique ne permet d'entendre ni matité ni hypersonorité. Le murmure vésiculaire est normalement audible et aucun bruit pathologique n'est révélé par l'auscultation attentive.

Le reste de l'examen somatique, mise à part l'anomalie du membre inférieur gauche, est négatif.

L'examen cardio-vasculaire montre que le rythme cardiaque est régulier, sinusal à 68/minutes ; la TA est à 13/8 ; il n'y a pas de souffle ni de bruit surajouté. Dans ses différentes dérivations, l'électrocardiogramme se montre normal.

L'abdomen est souple. Le foie ne déborde pas les fausses côtes. La rate n'est pas palpable, mais normalement percutable. Il n'existe pas de reflux hépato-jugulaire.

L'examen génito-urinaire ne révèle pas d'anomalie. Les règles sont régulières et normales depuis l'âge de 13 ans.

La palpation minutieuse de toutes les aires ganglionnaires superficielles ne permet de déceler que quelques micro-adénopathies, d'allure banale, dans le creux inguinal gauche.

Bien que l'attention fut particulièrement attirée sur la possibilité d'une sarcoïdose, l'examen minutieux des téguments et des muqueuses ne permit de noter aucune anomalie.

L'étude neurologique ne décèle aucun trouble sensitif ou moteur.

La seule anomalie révélée par l'examen des membres est représentée par un raccourcissement de 3,5 cm du membre inférieur gauche

sans aucune atteinte fonctionnelle de l'articulation coxo-fémorale.

La palpation osseuse ne réveille pas de douleur, ne laisse sentir aucune tuméfaction et l'examen systématique des extrémités permet de préciser l'absence d'hippocratisme digital.

Les résultats des autres examens sont aussi peu instructifs que la clinique.

L'étude ophtalmologique n'apporte aucun élément au diagnostic étiologique. Le fond d'oeil est normal, sans cicatrices ni tubercules.

L'hémogramme n'est pas perturbé :

Hématies	4.230.000
Leucocytes	9.040
Polynucléaires neutrophiles	53 p.cent
Polynucléaires éosinophiles	3
Polynucléaires basophiles	1
Petits lymphocytes	36
Grands "	1
Monocytes	1

Il en est de même de la vitesse de sédimentation qui est à 5 à la première heure
16 à la 2e "

Il n'existe aucun signe d'insuffisance rénale :

- l'urée sanguine est à 0,30 g/litre.
- le culot de sédimentation urinaire ne contient pas de cristaux anormaux
- il n'y a pas d'albuminurie ni de glycosurie

Enfin devant le caractère calcifié de cette miliaire, un bilan phospho-calcique est pratiqué :

- la calcémie est à 99 mg/litre
- la phosphorémie à 35 mg/litre
- la phosphatase alcaline à 0,65 U.B. (un deuxième dosage fait en septembre 1959 était à 0,50 U.B.)

L'enquête étiologique conduit à faire une série de tests :

- l'intra-dermo-réaction à la tuberculine est positive
- mais des intra-dermo à la coccidioïdine et à l'histoplasmine au 1/100e restent négatives.

Contrastant avec le silence clinique et biologique, l'examen radiographique pulmonaire montrent une miliaire calcifiée caractéristique.

La totalité des deux poumons est envahie par un granité très fin, donnant un aspect sablé. Ce qui frappe d'emblée, c'est la tonalité calcique des grains. Ils sont relativement disséminés aux sommets, particulièrement nombreux aux bases et dans les régions hilaires où ils semblent condensés à tel point que les contours cardiaques et diaphragmatiques sont presque effacés. Par contre la limite pleurale est très nettement dessinée, comme à la mine de plomb, ainsi que les scissures dont on suit parfaitement le trajet.

Il existe également des opacités linéaires, irradiant à partir des hiles, que l'on identifie en tomographies, le long des axes broncho-vasculaires.

Aucune adénopathie médiastinale ni hilare n'est visible.

Les clichés du sommet gauche agrandis 3 fois (Technique de l'agrandissement direct au foyer fin de 0,3 mm) et corrigés au Loge-tron permettent de préciser les caractères de la miliaire. La confluence des grains donne souvent un aspect nodulaire ou trabéculaire.

Ils se groupent parfois de façon concentrique, dessinant des micro-cavités. Même dans les régions les plus denses, le parenchyme reste identifiable et tranche avec la tonalité calcique du granité, ce qui réalise un aspect mité. Seules les régions sus-claviculaires sont moins envahies par le processus miliaire et contrastent avec le parenchyme sous-jacent. Irradiant à partir du hile, les opacités linéaires qui suivent les axes broncho-vasculaires ont un aspect arborescent. Chaque travée, légèrement flexueuse, présente une série de renflements, dessinant une sorte de chapelet dont les grains seraient aplatis longitudinalement.

Enfin des tomographies en oblique postérieure droite montrent sur les coupes à 12,5 14, 15,5 cm, deux anciennes adénopathies calcifiées, paratrachéales, de la taille d'une petite noisette.

La négativité de l'examen clinique et biologique conduit à pratiquer un examen systématique du squelette et des masses musculaires. Mise à part l'anomalie de la hanche gauche, les surfaces osseuses et articulaires ont l'aspect habituel et ne montrent pas d'ostéoporose ni d'hyperostose. Les clichés radiographiques ne révèlent aucune calcification musculaire, vasculaire ni surrénalienne.

Une bronchoscopie est faite à la jeune malade le 11 juillet. L'exploration endoscopique est strictement normale. A cette occasion, une biopsie de la carina, au milieu de l'éperon tracheal, est pratiquée. L'examen histologique du fragment ainsi prélevé ne montre aucune modification structurale, pas d'aspect inflammatoire et aucune lésion spécifique de la muqueuse.

Le souci de préciser au maximum les troubles entraînés par cette miliaire amène à effectuer un examen de la fonction respiratoire qui est

réalisé lors de l'hospitalisation par le Dr LECHIEU. Il sera ultérieurement complété en février 1960, par une étude de la diffusion, faite dans le service du Pr BROUET à Cochin, par le Dr CASTILLON du PERRON.

Comme l'attestent les résultats que nous reproduisons, il existe un contraste frappant entre la fonction respiratoire très peu modifiée et l'importance des altérations radiologiques pulmonaires. La dynamique ventilatoire est excellente et l'on n'observe pas de désaturation anormale au cours des tests d'effort, ce qui explique la parfaite tolérance de la maladie. Cependant deux anomalies ont pu être décelées : une amputation du volume résiduel ($VR/CT = 9$ p.cent puis 13 p.cent au lieu de 18 p.cent normalement) et une altération de la capacité de diffusion de l'oxyde de Carbone ($15,6$ ml/min/mm Hg au lieu de $22,8$ ml). Cette deuxième perturbation semble être la plus nette et témoigner d'une diminution de la perméabilité alvéolo-capillaire, imputable à une modification des parois alvéolaires.

RESULTATS DES EXAMENS FONCTIONNELS PULMONAIRES

Sujet de 16 ans, mesurant $1,62$ m pour 53 Kg
surface corporelle : $1,60$ m²

ETUDE DE LA VENTILATION

I - Mobilité thoracique (Etude radioscopique de la respiration forcée)

Jeu diaphragmatique : Hémicoupole
droite 4 cm
Hémicoupole
gauche 5 cm

Les contrastes de transparence n'ont pu être étudiés en raison de la densité des bases.

II - Ventilation au repos : Etude statique (1)

	10.7.59	2.10.59	5.3.60	17.1.61
Volume de réserve inspiratoire	1200	1470	1380	1560
Volume courant	390	420	390	390
Capacité inspiratoire	1590	1890	1770	1950
Volume de réserve expiratoire	1590	1230	1110	1170
Capacité vitale (CV)	3180	3120	2880	3120
Volume résiduel (VR)	310	300	430	350
Capacité totale (CT)	3490	3420	3310	3470
Capacité résiduelle fonctionnelle	1900	1530	1540	1520
Capacité vitale théorique	3300	3300	3300	3300
$\frac{CV \text{ trouvée}}{CV \text{ théorique}} \times 100$	98 %	95 %	87 %	95 %
$\frac{VR}{CT} \times 100$	9 %	9 %	13 %	10 %

(1) Les résultats sont donnés en ml).

III - Etude dynamique (1)

1) Ventilation maxima/ minute (VM)	10.7.59	2.10.59	5.3.60	15.1.61
Fréquence	54	57	57	54
VM trouvée	42 l/min	67 l/min	103 l/min	75 l/min
VM indirecte (VEMS x 37)	66 l	81 l	101 l	80 l
VM théorique	98 l	-	-	-
Rapport $\frac{VM}{VM \text{ théorique}} \times 100$	68 %	84 %	105 %	90 %
Signe du Créneau	0	0	0	0
Trapping	0	0	0	0
AVI (Air velocity index):	0,64	0,89	1,2	0,95
$\frac{VM \%}{CV \%}$				

III - Etude dynamique (1)

2) Test de Tiffeneau V E M S (volume expiratoire maximum à la première se- conde)	10.7.59	2.10.59	5.3.60	15.1.61
	1800	2190	2730	2370
Rapport $\frac{VEMS}{CV}$ %	56 %	70 %	95 %	77 %
3) Flux maxima/minute inspiratoire expiratoire			216 l/min 252 l/min	

(1) Volumes pulmonaires et dynamique ventilatoire ont été mesurés par spirométrie directe.
La capacité vitale théorique est calculée selon les données de Cournand.

ETUDE DE LA RESPIRATION

	10.7.59		2.10.59	
	sous air	sous O ₂	sous air	sous O ₂
<u>Spirographie au repos</u>				
Fréquence respiratoire/minute	30	36	23	20
Débit/minute	7,100 l	10,8 l	6,21 l	6,6 l
Consommation oxygène/minute	198 cm ³	225 cm ³	198 cm ³	216 cm ³
Equivalent respiratoire $\frac{D/\text{minute}}{O_2/\text{minute}}$	35,8 l	48 l	31,4 l	30,5 l

ETUDE OXYMETRIQUE

Au repos

Temps de sursaturation en Hb O₂ sous oxygène : 58 "
 Saturation sanguine en Hb O₂ au repos sous air : 98 p.cent

A l'effort (2) 2.10.59 5.3.60 17.1.61

Type d'effort	bicyclette décubitus	bicyclette decubitus	bicyclette position assise
Durée en minutes	2' 1'	1'30" 2'	2' 2'
Puissance en Watts/seconde	40 60	80 40	40 80
Chute de saturation	=2%	=1%	0 0
Tolérance	Bonne	Bonne	

(2) Les tests d'effort ont été effectués sur bicyclette ergométrique. Le contrôle continu de la saturation en O₂ a été fait par oxygraphie directe (pince à oreille).

ETUDE DE LA DIFFUSION (3)

	Février 1960	Normalement
Capacité de diffusion de l'oxyde de carbone	15,6 ml/min/mm Hg	22,8 ml/min

- (3) La capacité de diffusion du CO a été étudiée par la méthode en "apnée inspiratoire".

o

L'enquête étiologique familiale n'apporte aucun renseignement susceptible d'éclairer le diagnostic.

Les parents sont Français, originaires de Corse, et ont vécu en Afrique Noire. La maladie a deux frères, âgés respectivement de 20 et 17 ans, chez lesquels des contrôles radiologiques pulmonaires assez fréquents n'ont permis de déceler aucune anomalie.

Afin de mener au mieux cette enquête familiale, des clichés radiographiques des parents, des deux frères, de la grand'mère et de la tante maternelle sont pratiqués dans le service et s'avèrent normaux.

Aucun diagnostic de certitude ne pouvant être posé, une biopsie pulmonaire est proposée à Melle O... Ce prélèvement sera réalisé au cours d'une deuxième hospitalisation prévue pour correction de l'anomalie coxo-fémorale, dans le service du Pr PADOVANI, au centre médico-chirurgical Foch.

Le 12 octobre 1959, dans le service de chirurgie thoracique, le Dr PERSONNE pratique une thoracotomie exploratrice sous anesthésie générale et intubation.

Par la courte incision axillaire longeant le bord externe du sein droit, la cavité pleurale apparaît libre de toute adhérence. L'expansion pulmonaire s'effectue normalement. Bien que le poumon possède une coloration normale, les modifications très particulières de la plèvre viscérale sont évidentes : elle est soulevée par une multitude de micro-nodules lui donnant un aspect en "toile émeri". La palpation confirme d'ailleurs cette impression visuelle ; le parenchyme donne une sensation de sable fin.

Un fragment biopsique est prélevé au niveau de la corne externe du lobe moyen, la consistance pulmonaire semblant normale à la coupe. L'hémostase et l'aérostase ne présentent aucune difficulté. Le chirurgien prélève en même temps un pédicule vasculaire du grand dentelé, un petit faisceau musculaire et un fragment costal. La fermeture pariétale est effectuée sur un drain de Redon (+).

La biopsie pulmonaire est tout d'abord examinée par le Dr VERMES qui porte le diagnostic de "Microlithiase alvéolaire pulmonaire" et en confie l'étude au Dr ABELANET.

ETUDE ANATOMO-PATHOLOGIQUE (F. 14.311 ;
P.B. 7420 bis)

Les aspects observés sont caractéristiques d'une microlithiase alvéolaire pulmonaire

(+) Le 28 octobre, le Pr PADOVANI intervient sur la hanche. L'opération consiste en une butée antérieure et externe associée à une transplantation trans-trochantérienne. Les suites opératoires sont simples et il n'y a en particulier, aucun trouble respiratoire, malgré une anesthésie de longue durée.

tant macroscopiquement qu'histologiquement.

L'EXAMEN MACROSCOPIQUE du fragment biopsique prélevé au niveau du lobe moyen montre deux types de modifications : sur la face convexe, la plèvre légèrement épaissie, est soulevée par de petits nodules de taille régulière qui donnent à la surface un aspect de "toile émeri". Sur la tranche de section le parenchyme apparaît constellé de petits nodules blanc-jaunâtre. Cette nodulation intra-parenchymateuse est encore mieux appréciée par la palpation.

AU MICROSCOPE le parenchyme pulmonaire a conservé dans l'ensemble son architecture habituelle, mais un tiers de ses alvéoles sont occupés par des micro-calculs, grossièrement arrondis, de 100 à 200 μ de diamètre, présentant une stratification concentrique en cible ou en bulbe d'oignon. La morphologie de ces micro-calculs n'est pas uniforme. Tantôt ils possèdent un nidus central ou excentré qui est quelquefois figuré, soit par une formation cristalline à double réfringence ou un amas de pigment anthracosique, soit plus rarement par un tissu osseux véritable. Dans d'autres cas au contraire le centre est occupé par une substance homogène ou granuleuse dont les affinités tinctoriales sont variables mais assez électives pour l'hématoxyline et le Ponso. Mais dans de nombreux calcosphérites une cavité optiquement vide occupe le centre, sur les coupes préparées après inclusion à la paraffine.

Autour de ce nidus, ou de la cavité centrale qui le remplace, la substance qui forme la matrice du microlithe est divisée par des lignes concentriques, basophiles, déterminant ainsi l'aspect caractéristique en cible ou en bulbe d'oignon. Le plus souvent les strates sont véritablement concentriques, égales entre elles, disposées régulièrement, ou au con-

traire groupées par deux, délimitant ainsi de larges lamelles au sein desquelles n'apparaît aucune structure figurée. Assez fréquemment la stratification devient irrégulière, prenant volontiers un aspect ondulé.

Ces micro-calculs présentent volontiers des anomalies : fracture, striation radiée.

La morphologie des calculs intra-alvéolaires ne se résume pas à ces formes stratifiées grossièrement arrondies. Dans certains alvéoles le calcul peut ne présenter que des strates ébauchées ou même aucune stratification. La matrice qui constitue le microlithe apparaît alors homogène, creusée de logettes, occupées par une substance différente de la matrice générale. On peut constater en outre l'existence de corpuscules incomplets, présentant un aspect en demi-lune ou en croissant.

Enfin, ces microlithes présentent parfois des prolongements irréguliers qui semblent s'introduire d'un alvéole à l'autre au sein d'un pore de Kohn. Quelquefois ils réalisent un aspect en haltère par jonction de deux microlithes voisins.

La matrice de ces microlithes a des affinités tinctoriales très variables pour une même coloration. Cette polychromatophilie est particulièrement nette après les colorations de Masson ou de Mallory. Les limites des strates apparaissent violettes ou rouges, ou bleues, tandis que la substance de chaque strate prend une coloration variable allant du bleu azur au violet foncé.

Cette matrice est constituée d'une protéine ainsi que le montrent les différentes épreuves histo-chimiques dont celle au tétrazonium.

Elle possède des mucopolysaccharides neutres. On constate en effet que son affinité est particulièrement faible pour le mucicarmin, qu'elle se colore très faiblement par le réactif de Schiff dans la technique d'HOTCHKISS MAC MANUS.

La réaction de Hale au fer colloïdal et celle de Mowry (bleu alcyan-P.A.S) permettent de conclure à l'absence de mucopolysaccharides acides. Les polysaccharides qui entrent dans la composition de cette matrice sont donc très différents de ceux du mucus bronchique.

Cette matrice muco-protéique ne contient pas de débris nucléaires démasquables. La réaction de Feulgen et la coloration au vert de méthyle pyronine restent en effet négatives.

De plus, elle ne contient aucun pigment ferrique décelable après coloration de Perls et de Turnbull.

Aucune fibrillation ne peut être constatée en microscopie optique après les différentes colorations usuelles (MASSON, Van GIESON, VILDER, MALLORY).

De plus, cette mucoprotéine n'a qu'une affinité faible et dissociée pour les colorants de l'amyloïde. Alors qu'elle prend très faiblement le Congo elle ne se colore par l'iode qu'après mordénage à l'acide sulfurique ; elle ne montre aucune métachromasie avec le Violet de Paris.

La charge calcique déposée sur cette matrice est extrêmement importante, comme en témoigne la radiographie de la biopsie pulmonaire. La densité des microlithes intra-alvéolaires y apparaît alors avec évidence. La position de ces calculs dans les alvéoles périphériques et leur juxtaposition dans l'espace expliquent parfaitement le renforcement linéaire sous-pleural observé sur les radiographies pulmonaires de cette malade. Par contre, la plèvre elle-même n'apparaît ni ossifiée, ni calcifiée.

Cette opacité des calculs intra-alvéolaires disparaît totalement après séjour pendant trois semaines dans une suspension de résine échangeuse d'ions, susceptible de déplacer les ions calciques (complexion). Cette décal-

cification totale est d'ailleurs contrôlée par la négativité de la réaction de Von Kossa après cette épreuve. Il en est de même de la réaction de l'alizarine de Langeron.

En résumé : les microlithes sont constitués d'une mucoprotéine, servant de matrice à un dépôt calcaïque très important.

La situation de ces micro-calculs est stéréotypée. Ils occupent tous la lumière alvéolaire et ne sont jamais observés au sein du stroma ou des cloisons inter-alvéolaires.

Leurs rapports avec la paroi alvéolaire ne sont pas similaires pour tous les éléments.

- tantôt le corpuscule est véritablement libre au sein de la lumière alvéolaire qui apparaît alors tapissée de son revêtement habituel, ou quelquefois de cellules cubiques.

- plus souvent, le microlithe entre en contact avec la paroi alvéolaire par l'ensemble de ses bords ; il est comme moulé par cette paroi. Il ne persiste alors aucun revêtement cellulaire et la substance fondamentale du calcul apparaît en contact direct avec la basale des capillaires. Parfois ce calcul adhère par un de ses bords et, en dehors de cette zone, la paroi alvéolaire possède son revêtement normal. Mais, il est surtout intéressant de noter dans certains alvéoles l'existence de corps en croissant largement accolés à la membrane capillaire.

La réaction cellulaire accompagnant ces calculs reste très minime et relativement monomorphe. Elle est faite de cellules mononuclées. Parfois elles s'accolent à la périphérie du microlithe et leur morphologie change ; leur protoplasme s'étale à la surface pour se confondre avec la substance fondamentale du micro-calcul, en même temps que

leur noyau s'allonge. Exceptionnellement (sur les préparations examinées), cet accollement aboutit à la formation de plasmodes multinucléés.

Le parenchyme pulmonaire a conservé son architecture habituelle. Aucun calcul n'occupe le système aérien périphérique. Les bronches et les bronchioles ne présentent aucune anomalie. Il en est de même du système vasculaire pulmonaire.

Par contre, le parenchyme lui-même et surtout ses cloisons inter-alvéolaires présentent une fibrose plus ou moins accentuée. Il s'agit tantôt d'une simple pneumonie réticulée hypertrophique avec dilation et multiplication capillaire, tantôt d'une sclérose délicate des cloisons inter-alvéolaires. Malgré ces altérations le système élastique reste parfaitement identifiable. La plèvre est épaissie, riche en collagène et garde cependant sa structure élastique.

Tout cet ensemble de caractères morphologiques et histochimiques est spécifique d'une micro-lithiase alvéolaire.

L'absence de calcification des autres prélèvements effectués au cours de la thoracotomie vient encore renforcer ce diagnostic : la plèvre pariétale et le tissu adipeux sous-jacent sont normaux ; la paroi de l'artère intercostale et le tissu musculaire avoisinant ne montrent aucune altération.

Enfin, on peut constater sur le fragment costal que l'architecture osseuse parfaitement normale entoure une moelle dont le degré d'activité ne présente aucune anomalie.

Cette jeune fille a été à nouveau examinée dans le service en janvier 1961, ayant conti-

Légendes des figures

Fig. 1 - Vue d'ensemble. Les microlithes occupent environ un tiers des alvéoles. La variété morphologique des formations est nettement visible. Hématéine-éosine, G x 150. (1ère observation)

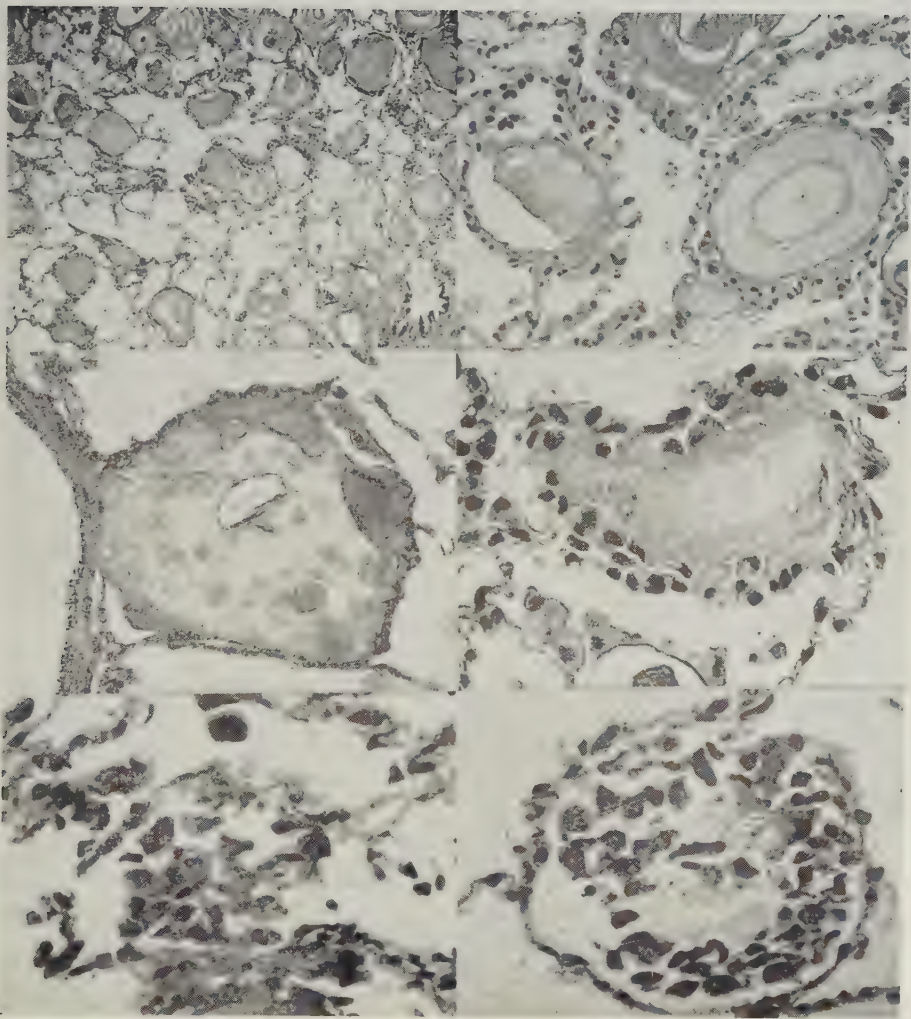
Fig. 2 - Microlithe à accroissement régulier présentant un aspect en cible et microlithe incomplet. Hémathéine-éosine, G x 700. (1ère observation)

Fig. 3 - Le centre du microlithe est occupé par un microcristal, tandis que la portion périphérique prend un aspect vacuolaire. Bleu Alcyan-PAS, G x 750. (1ère observation)

Fig. 4 - Substance protéique non calcifiée intra-alvéolaire entourée par une couronne de macrophages. Le protoplasme cellulaire semble se confondre avec la matrice des corpuscules. Hématéine-éosine, G x 880. (1ère observation)

Fig. 5 - Amas de cellules mononucléées dans une lumière alvéolaire. PAS, G x 500. (2ème observation)

Fig. 6 - Une substance amorphe semble se différencier au sein de l'amas cellulaire. PAS, G x 500. (2ème observation)



nué, pendant ces quelques mois, à mener une activité normale, sans recevoir aucun traitement. Elle ne présente alors aucune manifestation d'insuffisance respiratoire ou cardiaque. La dyspnée n'apparaît qu'à l'effort, après une marche prolongée mais dans les limites de la normale. Les radiographies pulmonaires de face et de profil n'ont pas montré de modification appréciable par rapport aux précédentes. Enfin la comparaison des données d'un nouvel examen fonctionnel respiratoire avec les résultats précédents n'a permis de déceler aucune variation importante pendant cette évolution de 10 mois. Toutefois il convient de remarquer que la desaturation à l'effort a totalement disparu.

DEUXIEME OBSERVATION

-:-

La deuxième observation qui nous a été confiée par le Dr ROUJEAU est moins complète car il a été impossible de parfaire l'examen clinique et biologique. Par contre elle tient tout son intérêt de l'âge du malade en montrant un aspect plus précoce de l'affection.

Il s'agit en effet d'un jeune Marocain de 9 ans, Ben A... Cet enfant est hospitalisé en juin 1959 au centre de phtisiologie d'Aïn Chock (Casablanca) pour une image pulmonaire anormale découverte à l'occasion d'un examen systématique : les deux champs pulmonaires sont envahis par de très nombreux micro-nodules, denses, "paraissant anciens", irrégulièrement dispersés.

Ben A... est en parfait état général, pèse 22 kg. Il n'accuse aucun signe fonctionnel cardio-respiratoire et l'examen physique complet est strictement normal.

Les examens complémentaires pratiqués ne permettent pas d'orienter le diagnostic :

- L'expectoration, analysée à plusieurs reprises (2 fois après homogénéisation des crachats, 1 après tubage, 1 après aérosol de sérum physiologique), ne contient pas de bacilles acido-alcoololo-résistants et ne comporte qu'une flore microbienne banale.

- La vitesse de sédimentation reste dans les limites de la normale : 6-15 (juin 1959) ;

6-18 (septembre).

- Les réactions tuberculiniques sont pratiquées régulièrement afin de dépister l'apparition de l'allergie. Un patch-test et des intradermo-réactions à 10 et 50 unités sont successivement négatifs. L'absence de sensibilité à la tuberculine est vérifiée quelques mois plus tard grâce à un nouveau patch.

Bien qu'il n'y ait aucune certitude biologique, les Dr PIVETAUD, COSTA et CHENNEBAULT décident cependant, devant le caractère alarmant de cette miliaire, l'institution d'un traitement antituberculinique. L'enfant reçoit alors 0,50 g par jour de Dihystreptomycine pendant 1 mois $\frac{1}{2}$ puis 0,50 g tous les deux jours. L'Isoniazide est associée à la dose de 0,25 g. Une corticothérapie est menée de front, sous des formes variées ; initialement du Cortancyl, à doses dégressives (25, 20, 15 puis 10 mg par jour) auquel seront substitués de l'Hydrocortancyl, du Décadron et enfin de la Triamcinolone jusqu'au 20 janvier.

Après sept mois de traitement, alors que le jeune malade a reçu 53 g de Streptomycine et 24 d'INH, un nouvel examen radiologique est pratiqué. L'image radiographique de face est comparable au cliché initial.

Les deux champs pulmonaires sont envahis par des micronodules, d'une tonalité calcaïque, très nombreux aux bases, plus disséminés aux sommets. Cet envahissement n'est cependant pas symétrique, les grains sont plus abondants à droite, estompant le contour de l'hémidiaphragme, alors qu'à gauche cette limite est soulignée comme finement dessinée. Le sommet gauche est encore clair, tandis qu'à droite, la région sus-claviculaire semble déjà envahie et que la petite scissure est rendue visible par la juxtaposition des grains. Les contours cardiaques sont également flous. Contrastant avec cet aspect, il n'y a aucune adenopathie visible dans les régions

hilaire et médiastinale.

L'ignorance du diagnostic et l'absence d'amélioration radiologique amènent à compléter les investigations.

L'exploration endoscopique de l'arbre bronchique est absolument normale.

Un ganglion axillaire ayant été perçu au cours de l'examen clinique, sa biopsie est décidée. L'examen histologique (Dr BRU) montre que la structure ganglionnaire est conservée. Il existe une importante prolifération réticulaire qui tend à combler les sinus dilatés et s'associe à une sclerose d'importance inégale suivant les régions. Les parois des capillaires sont épaissies. Il s'agit donc d'une réticulose ganglionnaire réactionnelle, non spécifique, ne comportant aucun aspect morphologique susceptible d'éclairer le diagnostic.

C'est pourquoi, devant l'impossibilité d'élucider l'étiologie de cette miliaire, le Dr PIVETAUD est amené à conseiller une biopsie pulmonaire. Elle est réalisée fin janvier et son étude est confiée au Dr ROUJEAU.

Depuis la thoracotomie qui a été effectuée sans incident, ce jeune enfant est en parfaite santé apparente. Il a été transféré dans le service de pédiatrie de Colombani, où une étude radiographique des os a été pratiquée. Elle ne révèle aucune anomalie tant des surfaces osseuses que des articulations.

Un traitement à l'ACTH a depuis été substitué à la thérapeutique cortisonique.

L'EXAMEN HISTOPATHOLOGIQUE du fragment de parenchyme pulmonaire montre un aspect de microlithiase caractéristique.

LES MICROLITHES

De siège strictement intra-alvéolaire, ils occupent environ 50 p.cent des alvéoles, mais

paraissent avoir une disposition assez irrégulière, certains territoires paraissant libres, d'autres au contraire ne comportant que des alvéoles lithiasiques. Cette répartition ne paraît pas avoir de rapport avec la distribution lobulaire.

Les microlithes ont une forme arrondie et sont faits de strates concentriques, d'épaisseur variable avec parfois un centre plus clair. Ces formations comportent une matrice protéique prenant une coloration Rouge plus ou moins vive au Violet de Paris, colorée également par le Hotchkiss. La mise en évidence du calcium par la technique de Von KOSSA montre que la charge calcique de ces formations est très variable. Si certaines présentent une coloration noire dense et homogène, la plupart sont colorées en brun sale avec des strates plus sombres. En général le nidus central et les couches les plus externes ont une teinte plus foncée. Le Feulgen ne donne pratiquement aucune coloration sur les formations intra-alvéolaires (absence de D.R.N.A.), tandis que le Vert de Méthyle Pyronine (méthode de BRACHET) donne sur certains de ces corps une teinte Rouge Vif, en règle non uniforme, prédominant sur les couches périphériques (présence de D.N.A. ?). Il est à noter que les plus volumineuses de ces formations ne prennent pas le V.M.P.

LA PAROI ALVEOLAIRE

Elle apparaît dans l'ensemble mince et sub-normale, quel que soit le point examiné, et cet aspect contraste avec l'épaississement déjà important de la plèvre viscérale. Il est à noter qu'il n'existe pas d'anomalie des cloisons inter-lobulaires. Mais quand on examine plus en détail les parois alvéolaires et plus particulièrement si l'on compare les alvéoles libres de microlithes avec ceux contenant un corps calcifié, on note que la paroi des alvéoles "lithiasiques" est beaucoup plus

fine que celle des autres, et cela même lorsque le corps étranger est de petite taille (et ne peut donc entraîner une distension mécanique de son contenant). Cet amincissement n'est pas dû à la disparition des constituants habituels de la paroi, mais à l'absence des cellules alvéolaires qui surchargent les parois des alvéoles vides.

LA REACTION CELLULAIRE

- Classiquement monomorphe, faite de grandes cellules mononucléées ou de cellules géantes en nombre et répartition variables, autour des microlithes. Elle est donc considérée comme une véritable réaction provoquée par ce corps étranger que constitue le microlithe.

- En réalité nous trouvons des aspects un peu différents que l'on peut classer ainsi :

D'une part des cellules géantes, très rares, disposées au contact de microlithes complets ou fragmentés que l'on peut classer peut-être comme une réaction à C.E.

D'autre part des éléments cellulaires mononucléés de grande taille que l'on rencontre soit au contact même du microlithe (ils sont rares) soit formant la couche externe de ce dernier, leur cytoplasme se confondant avec la masse du corps intra-alvéolaire, soit surtout réunis en amas au centre des alvéoles sains, où ces cellules prédominent, soit enfin plaqués sur la paroi des alvéoles. Ces éléments ne peuvent constituer une réaction vis-à-vis du C.E. mais au contraire ils semblent participer à sa formation.

Ces cellules qu'elles soient libres dans la lumière, sous forme d'éléments isolés ou d'amas plus ou moins volumineux, ou qu'elles soient accolées à la paroi alvéolaire, sont de grande taille, polyédriques, à cytoplasme

abondant éosinophile, et à noyau le plus souvent clair, nucléolé.

ORIGINE DES MICROLITHES

Certains caractères histo-chimiques semblent prouver qu'à la formation de ces corps participent au moins les éléments cellulaires (en particulier la présence de D.N.A. par la réaction de Brachet). En réalité, devant les causes d'erreur que l'on pourrait invoquer, nous préférons nous en tenir à des notions morphologiques.

Nous avons pu en effet mettre en évidence des images qui nous paraissent évocatrices de la participation cellulaire à l'élaboration des microlithes.

- Il existe quelques formations feuilletées dont la couche périphérique est au contact même d'une couronne cellulaire et surtout se voit séparée de l'amas central par un espace clair contenant des cellules.

- En de nombreux points la couche externe englobe indiscutablement des éléments cellulaires dont le cytoplasme se confond avec l'amas anhiste.

- Enfin, un certain nombre d'alvéoles contiennent des amas cellulaires au sein desquels on voit se différencier progressivement des concrétions plus ou moins volumineuses d'abord intra- puis extra-cytoplasmiques. Ces concrétions ne sont pas encore calcifiées (Von Kossa négatif) mais prennent la coloration d'Hotchkiss ainsi qu'une teinte rouge au Violet de Paris.

Il semble donc que les microlithes intra-alvéolaires de cette observation se constituent à partir d'éléments cellulaires alvéolaires, par libération ou sécrétion de protéine qui s'accumule et se calcifie secondairement.

ETIOLOGIE

-:-

La FREQUENCE réelle de la microlithiase est très difficile à apprécier à l'heure actuelle.

En effet nous n'avons pu dénombrer que 83 observations antérieures à celles que nous rapportons.

Quelques arguments tendraient cependant à prouver qu'il s'agit d'une affection rare, car dans les grandes collectivités mondiales, l'examen radiologique systématique aurait certainement permis de dépister cette miliaire si particulière. Toutefois il convient de préciser qu'actuellement ce dépistage ne s'adresse qu'à une portion restreinte de la population et que de ce fait les renseignements statistiques n'ont aucune signification dans le domaine particulier qui nous intéresse.

Il est non moins certain que de nombreuses miliaires découvertes lors d'un examen systématique n'ont pas été parfaitement étiquetées sur le plan étiologique et sont impunément classées dans le cadre des granulies froides.

La latence clinique explique aussi que la maladie reste inconnue pendant très longtemps. L'enquête de PEROSA et RAMUNNI est particulièrement instructive à ce sujet puisque les 10 membres des deux fratries furent dépistés fortuitement.

Enfin il est bien évident que les observa-

tions rapportées ne correspondent pas obligatoirement à la totalité des cas examinés.

Pour toutes ces raisons, il est impossible de préciser la fréquence de cette affection. Nous nous contenterons donc de souligner la rareté des documents cliniques et anatomiques publiés.

Ce petit nombre d'observations, joint à la latence clinique, explique aisément qu'il soit difficile d'apprécier l'AGE auquel apparaîtrait la maladie.

Habituellement elle est découverte entre 20 et 50 ans (42 cas sur 85) à l'occasion de complications cardio-respiratoires.

Toutefois il est assez fréquent que le diagnostic en soit porté dans le jeune âge ; sur le total des cas dénombrés nous avons trouvé 17 enfants de moins de 16 ans. C'est toujours à l'occasion d'un examen radiologique systématique que la miliaire est identifiée.

Le dépistage peut quelquefois être très précoce. Il en est ainsi dans notre première observation et dans celle de SATO où l'image pathologique fut découverte à l'âge de 6 ans. Les deux malades de SEMELAIGNE avaient 7 ans, ceux de TAKAHASHI; PETRANYI et SOSMAN 8 ans. Notre deuxième malade et l'un de ceux de FREOUR avaient atteint leur dixième année.

Ce décompte porte à 9 les enfants dépistés avant leur dixième année.

Le malade le plus âgé serait celui de BENARD, RAMBERT et PEQUIGNOT. Il s'agissait d'un homme de 72 ans. Toutefois l'absence d'observation radiologique laisse persister un doute sur l'authenticité de cette micro-lithiase découverte exclusivement à l'autopsie.

Par contre l'un des cas de PEROSA et RAMUNNI représente le maximum de la latence clinique

puisque l'affection ne fut identifiée qu'à l'âge de 59 ans, lors d'un examen radiologique systématique.

En dehors de l'observation de BENARD et coll. aucun cas n'a été dépisté après 60 ans, tant du vivant des malades qu'au cours des vérifications nécropsiques.

La microlithiase intéresse également les DEUX SEXES, quel que soit l'âge du sujet : 40 femmes - 36 hommes, dont 7 filles et 10 garçons pour le groupe des enfants de moins de 16 ans.

L'étude des CARACTÉRISTIQUES ETHNIQUES ET GEOGRAPHIQUES ne permet de relever aucune prédominance particulière pour une race ou un pays déterminé :

Italiens	16	Mexicains	2
Japonais	11	Colombiens	2
Indonésiens	9	Hongrois	2
Anglais	9	Ecossais	1
Américains			
(USA)	8	Californien	1
Allemands	6	Arménien	1
Français	6	Australien	1
Espagnols	5	Marocain	1
Bulgares	4	Noir	1
Egyptiens	2	Norvégien	1

Statistiquement les Italiens sont les plus fréquemment touchés. Cependant il convient de souligner que le caractère familial de l'affection doit entraîner quelques corrections à l'analyse globale. En effet 10 d'entre eux étaient répartis en deux familles.

De toute façon le dénombrement actuel est insuffisant pour que l'on puisse tirer argument de l'incidence raciale ou géographique.

LES FACTEURS D'ENVIRONNEMENT et plus particulièrement la profession et l'habitat ne

semblent pas jouer un rôle favorisant. En effet les activités professionnelles de ces malades étaient des plus variées. Certaines pouvaient exposer au risque d'inhalation de poussières toxiques : mineurs de charbon, maçons (BENARD, FINKBINER, MARIANI) ; mais dans la majorité des cas la profession ne peut pas être invoquée comme un facteur étiologique : infirmière, officier de police, journaliste, dessinateur, instituteur ... D'ailleurs le nombre important des enfants atteints par cette affection (16) montre bien que l'activité professionnelle ne peut être considérée comme un élément favorisant.

Le rôle éventuel de l'habitat et du mode de vie ne peut raisonnablement être envisagé.

S'il est intéressant de noter que les malades italiens observés par PEROSA et RAMUNNI vivaient dans la même province (Pouilles) où leur famille était installée depuis plus de deux siècles et que les quatre malades de MIKHAILOV habitaient la même ferme, il apparaît plus licite d'accorder ici un rôle à l'hérédité. Il serait en effet difficile d'expliquer pourquoi cette maladie n'aurait touché que quelques familles dans une collectivité présentant les mêmes habitudes et soumise aux mêmes conditions climatiques.

Pour les mêmes raisons, il nous paraît presque impossible d'accorder un rôle étiologique à l'inhalation de tabac à priser bien que cet usage se retrouve chez 9 sujets atteints de microlithiase (Indonésiens de Bangkok), et que la poudre de tabac renferme 9,5 p.cent de calcium et 1,6 p.cent de silice (CHINACHOTI).

Aucun des facteurs invoqués ne se retrouve avec une constance suffisante pour qu'il soit licite d'accorder un rôle éventuel aux influences extérieures, à l'ambiance ou aux habitudes de vie des malades présentant une microlithiase.

L'influence des INFECTIONS RESPIRATOIRES répétées a été envisagée par SOSMAN. La lecture des observations permet en effet de se convaincre que les sujets atteints de cette affection sont plus sensibles que d'autres aux bronchites ou pneumopathies diverses. En fait il est difficile de tenir compte de ce facteur. Les manifestations bronchiques sont un fait trop banal et trop fréquemment invoqué dans l'étiologie de nombreuses affections. Quant aux pneumopathies, s'il est difficile de nier formellement leur rôle, les précisions sont insuffisantes pour apprécier leur réelle valeur dans l'étiologie de la microlithiasie. En effet aucune observation ne précise le type et les caractéristiques des pneumopathies relevées dans les antécédents.

En réalité il y a davantage de raisons pour considérer que la microlithiasie favorise les infections broncho-pulmonaires récidivantes.

L'INCIDENCE FAMILIALE constitue indiscutablement l'un des caractères étiologiques fondamentaux de l'affection. Suivant l'idée initiale de MIKHAILOV, SOSMAN s'est particulièrement intéressé à l'enquête familiale; c'est d'ailleurs pourquoi il intitulait son mémoire "The familial occurrence of the alveolar microlithiasis".

Les cas familiaux sont en effet fréquents. Sur les 83 observations publiées, 41 se répartissent dans 13 familles. En général ce sont les membres d'une même fratrie qui sont touchés ; toutefois l'affection peut s'étaler sur deux générations.

Dans une fratrie, le nombre de sujets atteints est très variable : cinq soeurs sur huit (PEROSA et RAMUNNI) ; quatre soeurs d'une famille de six enfants (GONZALO) ; SOSMAN rapporte plusieurs cas familiaux touchant quatre soeurs (deux frères indemnes ain-

si que les parents), deux soeurs et un frère (d'une famille de 11 enfants), deux frères (sept autres enfants normaux), et enfin un frère et une soeur (un autre frere indemne).

Parfois tous les membres de la fratrie présentent une microlithiase. Il en est ainsi des cas étudiés par TAKAHASHI (trois soeurs), SEMELAIGNE (frère et soeur), Abdel HAKIM (deux frères). Deux fois les parents, d'ailleurs indemnes de l'affection étaient cousins germains. Il s'agissait de trois soeurs (SATO), du frère et de la soeur (FREOUR).

Mais le caractère familial s'accuse encore plus lorsque l'enquête permet de dépister les ascendants directs et collatéraux. MIKHAILOV, dans sa publication, rapporte les observations d'un frère, de sa soeur et du fils de celle-ci. PEROSA et RAMUNNI qui firent une enquête portant sur 40 membres de la même famille, découvrirent que deux soeurs et les trois enfants de l'une d'elle présentaient cette affection.

Par contre, il semble presque indiscutable que certaines microlithiases ne présentent pas de caractère familial. Ainsi dans notre première observation, l'enquête étiologique qui a porté sur six membres de la famille, n'a permis de déceler aucune image évocatrice de la maladie. Toutefois il est possible que les ascendants et les collatéraux lointains présentent ou ont présenté une microlithiase larvée ou méconnue.

De toute cette enquête étiologique, deux notions doivent être retenues : l'importance de l'incidence familiale, et la latence clinique telle que l'affection peut avoir débuté dans l'enfance.

CLINIQUE

-:-

Il est très difficile de décrire une symptomatologie propre à la microlithiase, car elle est le plus souvent pauvre, banale, atypique, alors même que l'envahissement anatomique est diffus, massif. La radiologie illustre d'ailleurs parfaitement ce contraste anatomo-clinique.

L'absence de signes cliniques révélateurs ou leur banalité est telle que dans la majorité des cas c'est lors d'un EXAMEN SYSTEMATIQUE qu'est découverte l'image caractéristique.

La statistique de SOSMAN est à ce point de vue instructive, puisque sur les 45 cas qu'il rapporte, 28 furent dépistés au cours d'un examen systématique. Les 16 autres présentaient une symptomatologie fonctionnelle, et le dernier, découvert à l'autopsie, illustre mieux encore la tolérance clinique.

Dans notre récapitulation, 34 sujets ne présentaient aucun symptôme ; 20 accusaient quelques signes fonctionnels pulmonaires. Par contre, 15 avaient des signes plus ou moins marqués d'insuffisance respiratoire.

L'apparition tardive des signes fonctionnels explique que l'étape initiale passe inaperçue et que de ce fait aucun auteur n'ait pu préciser la date de début.

Il est d'ailleurs pratiquement impossible

de tirer une déduction des observations publiées. Chez les malades dont on connaît, grâce à l'examen systématique, la date de la première constatation radiologique, un temps de latence variable sépare cette découverte de l'apparition des premiers symptômes. Notre première malade en est un exemple, puisque 10 ans après le cliché initial, elle ne présente aucune gêne respiratoire. A l'opposé, comme nous le verrons plus avant, l'évolution peut être rapidement fatale (BIRESSI).

En fait LA SYMPTOMATOLOGIE FONCTIONNELLE sera très variable allant des symptômes les plus banaux aux signes les plus patents de l'insuffisance respiratoire ou cardiaque.

En effet, à l'interrogatoire des sujets dépistés au cours d'un examen systématique on ne relève que des troubles peu caractéristiques.

Toutefois la toux, si fréquente au cours de toutes les affections thoraciques, même les plus mineures, peut motiver la consultation par son caractère rebelle.

Une expectoration, un peu abondante, s'y associe parfois. Ailleurs, c'est l'apparition d'une dyspnée d'effort qui inquiète le malade.

Mais c'est bien souvent l'aggravation progressive de cette dyspnée qui constitue le symptôme d'alarme, traduisant l'apparition de la phase clinique de la maladie, celle où l'insuffisance respiratoire va dominer. Progressivement cette dyspnée s'accompagnera d'une cyanose tandis que s'installera la décompensation cardiaque droite.

Cette symptomatologie pourrait d'ailleurs se caractériser en quelques mots :

- pas de symptomatologie propre à la micro-lithiase
- symptomatologie tardive, due à l'insuffisance cardio-respiratoire (cause de 10 décès sur

17 dénombrés).

Pour être plus précis, il nous a paru intéressant d'étudier les aspects cliniques en fonction de l'évolution afin de vérifier les données précédentes. TROIS tableaux cliniques nous semblent correspondre à trois étapes de l'affection.

AU DEBUT de son évolution, la microlithiasie est toujours asymptomatique. En effet chez les sujets jeunes (adultes ou enfants), la maladie n'est identifiée qu'à l'occasion d'un examen systématique. La radiographie est alors motivée par la constatation d'un virage de cuti-réaction tuberculinique, au cours d'une enquête scolaire, familiale ou professionnelle. Dans d'autres cas, c'est pour une symptomatologie extrapulmonaire qu'une étude radiographique du thorax a été préconisée.

A cette période le tableau clinique est étonnamment pauvre, alors que l'image radiologique est alarmante, représentée par une miliaire diffuse bilatérale. L'interrogatoire le plus minutieux, l'examen clinique le plus attentif restent constamment négatifs. L'état général est parfait, il n'y a aucune manifestation dyspnéique, pas de toux ni d'expectoration, aucun signe stéthacoustique pleuro-pulmonaire.

Dans les antécédents on découvre parfois quelques épisodes infectieux de la sphère rhino-pharyngée sans valeur étiologique : otites, rhinites (2 cas de SOSMAN), sinusites, angines à répétition (chez notre première malade).

Après un temps d'évolution assez variable ou chez les sujets plus âgés, apparaissent QUELQUES SIGNES D'INSUFFISANCE RESPIRATOIRE. La dyspnée est discrète, entraînée par l'effort seulement, la cyanose est si peu importante qu'il faut la rechercher systématiquement au niveau des muqueuses.

Cette symptomatologie permanente est d'ailleurs mineure. Elle s'associe fréquemment à des poussées bronchitiques fébriles ou à des pneumopathies à répétition, à moins que s'installe progressivement un tableau de bronchite chronique. La toux reste habituellement peu fréquente. L'expectoration est le plus souvent banale, muqueuse, très exceptionnellement hémoptoïque (3 cas dans la littérature). Des douleurs thoraciques diffuses et tenaces s'associent parfois à une asthénie persistante.

Mais à cette période la symptomatologie physique reste très discrète. L'examen du thorax révèle quelquefois un tympanisme ou une submatité, des râles ronflants ou sibilants aux bases pulmonaires, quelques crépitations.

Exceptionnellement des signes plus importants attirent l'attention du clinicien. C'est ainsi que chez son malade, FINKBINER a pu constater un syndrome de pneumothorax. Toutefois dans ce cas il est difficile de considérer l'épanchement aérien comme une complication de la microlithiase car l'épisode survint peu après la biopsie pulmonaire.

LE STADE ULTIME est celui de l'insuffisance respiratoire. La dyspnée devient permanente, le malade se cyanose, l'expectoration augmente, une hépatomégalie se constitue.

La décompensation cardiaque est annoncée par l'apparition d'oedèmes conduisant parfois à l'anasarque.

C'est en général à l'âge moyen de la vie que survient cette grande insuffisance respiratoire. Cependant deux malades en sont morts très jeunes à l'âge de 28 ans (Observations de SOSMAN et MARIANI).

A ce stade terminal, la défaillance cardiaque est souvent précipitée par des infections respiratoires, bien que ces sujets ne semblent

pas particulièrement prédisposés aux complications infectieuses.

LE CONTEXTE PATHOLOGIQUE n'a rien de spécifique. La microlithiase s'associe en effet à des affections très diverses.

Quelques unes posent d'ailleurs des problèmes étiologiques parce qu'elles semblent témoigner de troubles endocriniens ou métaboliques.

L'hyperplasie parathyroïdienne est exceptionnelle. MASER est le seul à signaler sa coexistence avec une microlithiase ; dans son cas les parathyroïdes pesaient 50 mg, étaient hyperplasiques mais non adenomateuses.

Une lithiase rénale fit penser à la possibilité d'un dysfonctionnement parathyroïdien (SOSMAN et BADGER) mais à l'autopsie les parathyroïdes étaient strictement normales et cette hypothèse fut exclue.

Des calculs biliaires furent également trouvés lors d'un examen nécropsique.

La malade de SHARP et DAMINO présentait une sténose mitrale.

Enfin il est rapporté dans la littérature d'autres lésions disparates telles qu'une splénomégalie, une stéatose hépatique diagnostiquée par biopsie (MIKHAILOV), des troubles neurologiques, des mamelons surnuméraires.

Au terme de cette synthèse, on ne peut retenir aucun symptôme associé, qui fréquemment trouvé, pourrait permettre d'étayer le diagnostic de microlithiase.

ETUDE RADIOLOGIQUE

-:-

L'examen radiologique pulmonaire est d'une importance primordiale puisque, comme nous l'avons vu, c'est bien souvent une radiographie qui fait découvrir la microlithiase. C'est pourquoi il nous semble intéressant de donner quelques précisions techniques au début de ce chapitre.

SOSMAN, dans l'American Journal of Roentgenology, insiste sur la nécessité d'augmenter le temps de pose habituel. Il est parfois nécessaire de le tripler ou de le quintupler, parce que le matériel calcique déposé dans le parenchyme pulmonaire exige une pénétration plus forte pour que les détails indispensables soient bien mis en évidence.

Dans notre première observation des corrections de certains clichés par la méthode du Logetron ont été nécessaires afin de mieux détailler le granité calcique.

Ces précautions observées, L'ASPECT RADIOLOGIQUE EST CARACTERISTIQUE ET PATHOGNOMONIQUE DE L'AFFECTION.

Les deux champs pulmonaires sont envahis par des grains d'une tonalité calcique, dont la répartition est symétrique, avec une nette prédominance aux deux bases. Ces lésions sont bien dessinées, mais irrégulières de forme. Leur taille est uniforme sauf quand elles semblent confluer.

A ce granité s'associent des trabéculations, irradiant des hiles, en bouquet, et soulignant les axes broncho-vasculaires. Les contours cardiaques, diaphragmatiques, les vaisseaux hilaires sont estompés par la superposition et la juxtaposition des grains. Les limites pleurales sont soulignées par les dépôts calciques. C'est plus particulièrement à la base droite et à la face antéro-latérale droite que cette image serait renforcée selon SOSMAN.

Contrastant avec la densité des bases et des régions péri-hilaires les sommets sont plus clairs d'abord parce que les grains y sont moins nombreux et aussi parce que des bulles emphysémateuses s'y juxtaposent assez fréquemment.

Les radiographies surexposées ont parfois un aspect particulier que décrit SOSMAN. Les deux poumons ressemblent à des coquillages finement dessinés, entre lesquels le médiastin apparaît comme une surface moins dense, malgré la superposition des ombres cardiaques, vasculaires et osseuses. Ce même contraste s'observe aux limites thoraciques inférieures, dans les zones sous-diaphragmatiques.

Il faut souligner un fait constant : dans toutes les observations, quelle que soit la date de début de l'examen radiologique par rapport au début de la maladie, on remarque l'absence d'adénopathies tant sur les radiographies simples que sur les coupes tomographiques.

Cet aspect stéréotypé présente cependant des différences de tonalité individuelles qui tiennent

- à la taille apparente des lésions et à leur coalescence
- à leur juxtaposition dans la région sous pleurale

- à l'importance de l'emphysème secondaire ou même à la présence d'un pneumothorax localisé,

et semblent représenter PLUSIEURS STADES EVOLUTIFS de la maladie.

Il nous paraît logique de penser qu'au début de l'évolution de la microlithiase, quand se forme la matrice protéique, avant toute calcification, les lésions miliaires ont la densité d'un tissu mou et qu'elles peuvent alors simuler n'importe quelle granulie.

Notre première observation justifie cette interprétation. Le cliché initial fait en 1949 illustre un granité dont la tonalité n'était pas calcique. On comprend dès lors pourquoi les caractères de cette miliaire firent évoquer un diagnostic tout autre que celui d'une microlithiase ; en effet l'aspect était si semblable à celui d'une granulie tuberculeuse et la coïncidence telle avec le virage de la cuti-réaction tuberculinique que ce diagnostic paraissait sans équivoque.

A un stade plus avancé, les poumons apparaissent presque entièrement calcifiés, les nodules se juxtaposent si étroitement qu'il est difficile d'étudier la nodulation au niveau des bases si l'on n'a pas pris les précautions techniques nécessaires : c'est l'aspect que présentaient les radiographies pratiquées après 10 ans d'évolution chez notre première malade.

Au maximum enfin, c'est l'aspect décrit par SOSMAN, réalisant ce contraste de densité entre le médiastin et les champs pulmonaires.

Les autres investigations radiographiques tant au niveau des surfaces osseuses que des parties molles n'ont jamais mis en évidence aucune anomalie. Il n'existe au niveau des os aucune condensation, aucune ostéolyse. Les parties molles ne sont pas calcifiées non plus que les vaisseaux. C'est seulement chez le ma-

lade de BADGER qu'une radiographie du bassin révéla l'existence de calculs rénaux à droite. Lors de la vérification nécropsique, il en existait d'ailleurs des deux côtés.

Au terme de cette étude radiologique, il nous semble permis d'affirmer qu'il suffit d'avoir vu une fois un cliché de poumon microlithiasique pour reconnaître ensuite cet aspect caractéristique.

ETUDE BIOLOGIQUE

-:-

Bien que décevant et toujours négatif jusqu'ici, l'interrogatoire biologique reste indispensable pour arriver au diagnostic clinique de microlithiase.

En effet, ce qui caractérise cette affection si particulière est, du moins au début, un contraste entre une radiologie impressionnante et un bilan biologique absolument normal.

On pourrait penser a priori que cette miliaire calcifiée est l'expression d'une perturbation du métabolisme calcique.

En réalité LA CALCINOSE PULMONAIRE EST EXCLUE.

La calcémie reste dans les limites de la normale, oscillant entre 90 et 110 mg/litre. Seul un des malades de MIKHAILOV présentait une valeur exceptionnellement haute à 177 mg/litre. La phosphorémie est également normale, sauf dans le 19^e cas de SOSMAN où elle était un peu abaissée. Le taux de la phosphatase alcaline, dans les quelques cas où elle fut mesurée ne s'écarte jamais notablement de la valeur habituelle.

Les études plus poussées du métabolisme calcique ne permettent de déceler aucune anomalie.

Chez le malade de FINKBINER, le test de

Sulkowitch pratiqué à trois reprises se révéla une fois légèrement positif et deux fois franchement négatif ; après une restriction calcique de quatre jours (limitée à 137 mg/jour), les deux spécimens d'urines contenaient respectivement 86 et 88 mg de calcium par litre. Dans l'observation de THOMSON, la calciurie atteignait 224 mg/24 heures, mais malheureusement le chiffre de la diurèse n'était pas indiqué.

Le métabolisme de base n'a été mesuré qu'exceptionnellement. Les données obtenues par cette mesure s'inscrivaient dans les limites de la normale. Le garçon de 8 ans dont TAKAHASHI rapporte l'observation constitue donc une exception. Son métabolisme basal atteignait 30 p.cent du chiffre normal.

L'interprétation de l'hémogramme est impossible si l'on ne se rapporte pas à l'étape évolutive de la maladie.

Habituellement il est normal. Parfois existe une discrète anémie, dont les caractères ne peuvent être précisés dans l'ignorance du taux de l'hémoglobine et de la valeur globulaire.

Dans d'autres cas au contraire apparaît une polyglobulie qui peut être très importante. Elle est sans doute secondaire au déficit respiratoire car elle n'apparaît que lorsque l'image radiologique a atteint toute son intensité. Chez la malade de MARIANI dont l'évolution clinique remontait à 7 ans, et qui présentait alors un anarsaque, l'hémogramme révéla un chiffre de 7.450.000 Hématies, avec un taux d'hémoglobine de 140 p.cent, soit une valeur globulaire de 0,90. Dans l'observation de HARBITZ, la polyglobulie atteignait 8.448.000, témoignant d'un coeur pulmonaire chronique dont les lésions furent vérifiées à l'autopsie (congestion passive diffuse, hypertrophie cardiaque droite).

Le dosage de l'anhydrase carbonique des hématies effectué par ESGUERRA-FAJARDI chez trois malades atteintes de microlithiase a montré que l'activité anhydrase carbonique restait dans les limites de la normale (1,134 ; 1,156 et 1,195 unités Philpot).

Le myélogramme a été étudié par KENT seulement et n'a permis de déceler aucune forme anormale et aucune hyperplasie appréciable.

Dans quelques cas la vitesse de sédimentation s'est montrée accélérée sans qu'apparaissent des manifestations cliniques ou radiologiques témoignant d'une poussée évolutive. En réalité ces modifications dépendaient de facteurs associés : Broncho-pneumonie dans les observations de KENT et MARIANI, stéatose hépatique dans celle de MIKHAILOV.

Par contre le taux des protéines sériques s'est toujours montré normal lorsque la microlithiase restait isolée. Aucune recherche électrophorétique n'a été effectuée.

Les autres dosages chimiques n'ont pas révélé d'anomalies propres à la microlithiase.

Les tests visant à préciser les fonctions hépatiques et rénales restent normaux. La glycémie, la cholestérolémie et l'azotémie ne s'écartent jamais des valeurs habituelles. C'est seulement lorsqu'une association morbide se surajoutait qu'ils ont pu se montrer perturbés. C'est ainsi que le malade de MARIANI dont les lésions hépatiques ne faisaient aucun doute, avait une glycémie à 1,37 g/l, une bilirubinémie à 13 mg/l et un taux d'urée élevé.

L'absence d'étiologie précise conduit à rechercher systématiquement l'existence d'une allergie en pratiquant chez ces sujets des tests très variés.

La cuti-réaction à la tuberculine est en général positive ce qui ne saurait étonner puis-

que la maladie est habituellement dépistée à l'âge adulte. Cette positivité constitue un élément important pour la discussion diagnostique. Elle permet en effet d'éliminer la possibilité d'une miliaire sarcoïdique.

Les tests cutanés visant à rechercher l'allergie créée par les grandes mycoses telles que l'histoplasme et la coccidioïdomycose restent dans l'ensemble négatifs. Deux cas cependant échappent à cette règle : un malade de SOSMAN présentait une positivité à la fois à la coccidioïdomycine et à l'histoplasmine ; KENT rapporte la positivité d'un test à l'histoplasmine au 1/500e. Ces quelques tests positifs ne permettent pas d'envisager que ces mycoses puissent être en cause dans le développement de la microlithiase car ils sont trop nombreux et s'observent exclusivement dans des contrées où la majorité des sujets ont acquis une allergie pour ces deux grands groupes de mycose.

L'examen des sécrétions bronchiques, qu'il porte sur l'expectoration, le produit d'aspiration bronchique ou le liquide gastrique reste négatif tant sur le plan bactériologique que mycologique. LINDIG précise qu'il existait du candida albicans dans l'expectoration de son malade mais n'apporte aucune preuve de certitude, la culture et l'inoculation n'ayant pas été réalisées. Il est très probable qu'il s'agissait seulement d'éléments mycéliens saprophytes.

La Bactériologie et la Mycologie n'apportent pas d'autres renseignements lorsqu'elles s'adressent à la biopsie pulmonaire. Examen direct, culture et inoculation sont constamment restés négatifs.

Au total ces examens chimiques et ces tests biologiques n'apportent aucun argument pour le diagnostic positif et étiologique. Par leur négativité, ils permettent d'éliminer

les troubles métaboliques du calcium, les grandes infections respiratoires, et donnent à l'affection son aspect caractéristique fait du contraste entre les données radiologiques impressionnantes et la discrétion de la symptomatologie clinique et biologique.

-:-

BRONCHOSCOPIE, ELECTROCARDIOGRAMME
ET CATHETERISME VEINEUX

-:-

Ces examens ont pour but d'établir un bilan vasculaire et d'apporter des précisions sur la morphologie de l'arbre bronchique.

L'ETUDE DES BRONCHES par endoscopie a été effectuée assez fréquemment non pas pour rechercher un signe caractéristique de la maladie mais bien pour essayer de trouver un élément susceptible d'orienter le diagnostic.

Au stade initial, alors que la microlithiase n'est pas compliquée la morphologie de l'arbre bronchique reste normale. De plus l'étude histologique et cytologique des différents prélèvements est constamment négative. Aucune lésion spécifique n'est décelable.

Par contre lorsque la microlithiase est déjà ancienne, les modifications du système bronchique vont traduire essentiellement l'insuffisance cardiaque droite progressive. La muqueuse ne sera jamais très modifiée, tout au plus présentera-t-elle une congestion modérée.

L'ELECTROCARDIOGRAMME reste habituellement normal au début de l'évolution. Ce n'est que progressivement que le trace électrique traduit l'apparition d'un cœur pulmonaire chronique.

LE CATHETERISME CARDIAQUE n'a été que rarement pratiqué et n'a pas objectivé d'hypertension notable de la petite circulation, malgré l'encombrement alvéolaire. SOSMAN trouve des pressions normales chez une femme de 30 ans, chez laquelle la microlithiase évoluait depuis 11 ans (7e cas) ; MASER, par contre, note une discrète hypertension de la petite circulation, 9 ans après le début de la maladie, chez un homme de 50 ans.

Bien que rares, ces données sont intéressantes sur le plan théorique, car elles montrent que la microlithiase n'entraîne pas d'hypertension pulmonaire rapidement évolutive.

Si ces investigations paracliniques n'apportent aucun élément pour le diagnostic, elles fournissent cependant des éléments intéressants pour apprécier l'évolutivité de la maladie.

Les modifications du tracé électrique, traduisant l'apparition progressive du coeur pulmonaire chronique constituent avec les remaniements radiologiques (extension et calcification) les meilleurs tests.

ETUDE FONCTIONNELLE RESPIRATOIRE

-:-

Dans sa revue générale des publications antérieures, THOMSON (1959) note que la fonction pulmonaire a été étudiée dans 22 cas sur 50. Mais dans 14 cas, seuls les volumes pulmonaires ont été mesurés. Dans les 8 autres, les investigations ont été plus complètes, et parmi ceux-ci les cas les plus détaillés sont rapportés par SOSMAN (1957) et FINKBINER (1957). Ce dernier résume ainsi les faits observés :

- diminution de la capacité totale et de la capacité vitale
- augmentation du volume résiduel
- ventilation maxima normale
- inégalité de distribution des gaz inspirés
- diminution de la capacité de diffusion
- réduction de la compliance pulmonaire
- désaturation oxy-hémoglobinée permanente au repos.

THOMSON apporte les mêmes conclusions mais note en outre :

- une ventilation maxima réduite
- une inégalité des rapports ventilation/perfusion
- une inégalité de répartition du flux sanguin pulmonaire.

Cet auteur interprète de la façon suivante les résultats obtenus.

Les capacités totale et vitale sont diminuées dans 90 % des cas. Cette insuffisance ventilatoire de type "restrictif" est souvent trouvée dans les scléroses pulmonaires, quelle qu'en soit l'étiologie. Ces résultats concordent avec les données histopathologiques qui montrent une fibrose des cloisons alvéolaires.

Le volume résiduel est augmenté dans la plupart des cas, coïncidant avec la découverte anatomique d'aires d'emphysème localisées.

La ventilation maxima est normale dans 5 cas, réduite dans 3. Ces altérations laissent une marge d'effort suffisante pour les activités normales de la vie courante, mais pas pour les efforts importants.

L'inégalité de distribution des gaz inspirés et des rapports ventilation/perfusion s'explique à la fois par la présence des microlithes au sein des alvéoles et leur adhérence aux parois, par l'oblitération des capillaires pulmonaires et l'existence de territoires emphysémateux.

Dans tous les cas où elle a été étudiée, la capacité de diffusion a été trouvée nettement diminuée. BADGER est le premier à signaler cette alteration. THOMSON attribue ces troubles non seulement à la présence des concrétions intra-alvéolaires et à l'épaississement des cloisons, mais aussi à l'inégalité de distribution des gaz. Ces dernières anomalies expliqueraient l'hypoxie observée chez ces malades au repos et accentuée à l'effort.

Notre première observation confirme la diminution de la capacité de diffusion et la désaturation oxy-hémoglobinée pour un effort encore modéré (80 watts). Rappelons que cette deuxième perturbation, constatée lors des deux premiers examens, n'a pas été retrouvée lors de la dernière exploration.

Par contre, la capacité vitale est prati-

quement normale alors que la capacité totale est abaissée par suite de la réduction importante du volume résiduel, qui n'a jamais été signalée auparavant. Cette constatation nous semble particulièrement intéressante. Peut-être peut-elle s'expliquer par l'encombrement alvéolaire. Les microcalculs diminueraient d'autant ce volume, sans que notre malade encore très jeune ait développé un emphyseme compensateur.

L'index de mixique n'a pu être mesuré mais l'étude de la courbe d'homogénéisation de l'hélium, selon la méthode de BRISCOE, nous a montré une distribution régulière des gaz inspirés. C'est sans doute l'âge plus jeune de la malade qui, ici encore, explique cette discordance.

Aucune étude fonctionnelle n'a été faite chez notre deuxième malade.

Cependant nous rapportons ici les résultats d'une exploration faite chez un sujet jeune. En effet le Docteur SEMELAIGNE a bien voulu nous communiquer les résultats des deux explorations faites par le Dr BOURGINE (Hôpital St-Joseph) au jeune L... Ces examens pratiqués à 3 ans d'intervalle montrent que la fonction respiratoire est excellente chez ce garçon âgé de 15 ans lors de la deuxième exploration. Un dosage des gaz du sang par ponction artérielle n'objective aucune désaturation (la microlithiase est connue chez ce sujet depuis 8 années).

Au terme de cette étude, les conclusions suivantes peuvent être faites :

- En dépit d'importantes lésions radiologiques, la maladie est remarquablement bien tolérée tant du point de vue clinique que d'après les explorations fonctionnelles.
- Le laboratoire peut permettre de déceler des signes d'insuffisance respiratoire qui

résultent essentiellement de la réduction de la diffusion alvéolo-capillaire.

- des altérations de la ventilation, des troubles de la distribution des gaz inspirés et de la ventilation s'y ajoutent souvent.

DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

-:-

La microlithiase ne pose de problèmes diagnostiques difficiles que sur le plan radiologique car comme nous l'avons déjà souligné, la symptomatologie clinique est le plus souvent banale et même inexistante, à tel point que dans près de la moitié des cas, c'est une radiographie pulmonaire qui va révéler l'affection.

Le diagnostic se posera différemment suivant les stades évolutifs de la maladie.

Au stade non calcifié toutes les miliaires à dispersion homogène devront être éliminées mais ce sont surtout la tuberculose et la sarcoïdose qui méritent d'être discutées.

LA TUBERCULOSE sera immédiatement évoquée étant donné la fréquence de cette affection. Cependant la distribution des lésions est très rarement aussi uniforme que dans la microlithiase : le granité de la tuberculose est en certains points discret alors qu'en d'autres les grains sont coalescents ou conglomérés. Enfin à l'inverse de la microlithiase les extrêmes bases sont habituellement épargnées au cours de la tuberculose miliaire. L'association possible de lésions plus anciennes (ganglionnaires, parenchymateuses) et d'exsudats pleuraux constituent autant d'arguments contre le diagnostic de microlithiase de même que le contexte clinique. Au cours de l'évolution des granulies froides, il existe pres-

que toujours une altération de l'état général qui ne se retrouve jamais dans le tableau clinique de la microlithiasé.

Les réactions biologiques par contre sont sans intérêt. La constatation d'une cuti-réaction positive ne sera pas un argument formel contre le diagnostic de microlithiasé. Cependant la présence de réactions phlycténulaires serait en faveur d'une tuberculose évolutive.

LA SARCOIDOSE DE BESNIER-BOECK-SCHAUMANN se rapproche de la microlithiasé par son caractère extensif et asymptomatique. Cependant les constituants de l'image radiologique sont très différents :

- la nodulation est irrégulière par sa distribution et sa taille ;
- les zones sus-diaphragmatiques sont fréquemment hyperclaires ;
- les hiles apparaissent encombrés de ganglions plus ou moins volumineux, alors que dans la microlithiasé l'une des caractéristiques essentielles est l'absence de toute adénopathie.

D'innombrables étiologies sont aussi susceptibles de donner des images miliaires qu'il faudrait théoriquement discuter. Mais en réalité qu'il s'agisse de pathologie fongique (histoplasmosé, coccidioïdomycose, candidose), toxique, infectieuse (bronchites et bronchopneumonies), inflammatoire (maladie du collagène) ou terminale (réticuloses, hémopathies, carcinose miliaire) l'aspect radiologique est différent et surtout il existe un contexte clinique le plus souvent évocateur.

Au stade de calcification les difficultés du diagnostic seront différentes suivant les conditions étiologiques.

Quel que soit l'âge, la tuberculose et la maladie de Besnier-Boeck-Schaumann devront encore être discutées mais seront facilement éliminées.

En effet la tuberculose miliaire ne donne jamais une tonalité identique à celle de la microlithiase. D'ailleurs, à notre connaissance, aucune observation de miliaire calcique authentiquement tuberculeuse n'a été jusqu'ici publiée.

Au cours de la sarcoïdose des calcifications peuvent apparaître mais sont très différentes de celles de la microlithiase. Elles sont volontiers segmentaires, en plages ou macronodulaires et de toute façon accompagnent toujours un trouble profond du métabolisme calcique (hypercalcémie) dû à l'insuffisance rénale.

Les mycoses sont peut-être les seules affections à déterminer une miliaire calcique diffuse. Il en est ainsi dans l'histoplasmosis. Mais les nodules de la granulie histoplasmosique lorsqu'ils sont calcifiés sont plus volumineux (1 à 7 mm de diamètre). S'ils sont nombreux (25 à 100 pour SOSMAN). Ils ne sont jamais innombrables comme dans la microlithiase. De plus cette granulie calcique s'accompagne d'autres calcifications, ganglionnaires et spléniques.

En fait les réactions biologiques et plus particulièrement les tests cutanés à l'histoplasmine constituent un argument de diagnostic différentiel très important, du moins en Europe où l'histoplasmosis est presque inexistante.

Les calcinoses métaboliques et métastatiques apparaissant au cours des néphropathies, des hyperparathyroïdies et de la maladie de Burnett seront facilement éliminées car elles possèdent un aspect clinique et des données biologiques propres, contrastant avec

le silence biologique de la microlithiase.

Chez l'enfant, l'hémosidérose pulmonaire pourrait être envisagée mais elle s'accompagne d'un syndrome hémorragique constant et de plus les multiples nodules cicatriciels n'atteignent jamais la tonalité calcique des calscophérites.

Chez l'adulte, l'hémosidérose pulmonaire mérite aussi d'être discutée. Ce n'est pas tant celle qui accompagne les cardiopathies, dont on retrouvera le caractère clinique éclatant que l'hémosidérose professionnelle qui pose des problèmes de diagnostic. Toutefois l'interrogatoire saura révéler les conditions particulières de son instauration (soudure à l'arc).

Les pneumoconioses présentent parfois une intensité telle qu'elles pourraient être confondues avec une microlithiase. Mais la nature du risque professionnel constituera un excellent élément de diagnostic.

En réalité ce n'est pas tant la silicose, l'asbestose ou la beryliose qui posent des problèmes car les lésions prédominent dans les régions péri-hilaires et s'accompagnent volontiers d'adénopathies inflammatoires ou calcifiées (calcifications en coquilles d'oeuf de la silicose), que les pneumoconioses métalliques telles que la stannose. Cette miliaire, le plus souvent asymptomatique, due à l'inhalation de poudre d'oxyde d'étain, prend une intensité radiologique très spéciale qui peut être différenciée facilement des granules calciques par des procédés radiographiques appropriés. D'ailleurs le diagnostic entre microlithiase et pneumoconioses sera facilité par l'étude de l'anamnèse qui révèle l'exposition.

La persistance de produits de contraste disséminés au sein du parenchyme pulmonaire mérite à peine discussion. Si l'huile iodée

donne une intensité radiologique importante, la persistance de lipiodol ne réalise jamais une granulie homogène et diffuse.

En conclusion, il semble que quand la microlithiase réalise l'aspect caractéristique d'une miliaire calcique, le diagnostic est relativement facile avec toutes les affections que nous avons évoquées. Mais au stade de début, où est réalisé l'aspect radiologique d'une miliaire banale, comme chez notre première malade, le diagnostic de microlithiase est beaucoup plus difficile car, à ce moment, malgré une étude attentive, la granulie de la microlithiase ne diffère en rien de celle des autres miliaires.

EVOLUTION ET PRONOSTIC

-:-

La microlithiase se déroule cliniquement en trois étapes que nous avons schématisées plus haut : la première pendant laquelle le silence clinique est complet ; puis apparaissent quelques symptômes bronchiques et enfin se constitue une insuffisance respiratoire sévère.

La durée d'évolution est essentiellement variable.

Autant que les documents radiologiques permettent de le supposer, la microlithiase évolue progressivement, implacablement, sans poussées évolutives. Mais de toute façon cette évolution est progressive ainsi que l'atteste la comparaison des documents radiologiques. De nouveaux microlithes semblent se former, tandis que les autres continuent à s'accroître, en même temps qu'apparaissent les remaniements parenchymateux.

Il est malheureusement impossible de fixer la durée de l'évolution en tenant compte des documents existants car quelques dossiers seulement permettent de préciser à quel âge a débuté l'affection.

En fait elle semble dépendre de facteurs individuels qui rendent le pronostic imprévisible.

La microlithiase peut parfois se développer et évoluer rapidement. C'est ainsi que chez le

malade de BIRESSI, qui présentait 11 mois avant la découverte de la miliaire calcique, une image thoracique strictement normale, après 8 ans d'évolution la maladie avait atteint sa période d'état avec son cortège de signes cliniques traduisant l'insuffisance cardio-pulmonaire : dyspnée, cyanose, douleurs thoraciques, râles crépitants, hippocratisme digital. Radiologiquement on constatait des bulles d'emphysème du sommet droit, un épaississement pleural bilatéral. La mort survint rapidement à l'âge de 33 ans dans un tableau d'insuffisance cardiaque droite.

A l'opposé les évolutions prolongées ne sont pas rares, représentant environ 5 p.cent des cas décrits. La malade de MANZ, dépistée à l'âge de 12 ans, est décédée 25 ans plus tard dans un tableau de décompensation cardiaque. SOSMAN a observé deux sujets pendant 25 ans ; le premier est mort à 66 ans de coeur pulmonaire ; le deuxième, âgé de 39 ans, toujours en vie, présente une insuffisance respiratoire assez sévère et un emphysème important. KLEMM enfin, rapporte un cas de microlithiase évoluant depuis 27 ans. Cet homme, âgé de 59 ans, présente seulement une cyanose du visage et des membres supérieurs, mais aucune manifestation dyspnéique. Il faut signaler que SOSMAN met en doute l'existence d'une microlithiase chez ce malade tandis que PEROSA et RAMUNNI la retiennent.

Pour essayer d'avoir une idée d'ensemble sur les modalités évolutives de l'affection, nous avons schématisé les faits de la façon suivante. Sur les 35 cas dont nous connaissons la durée d'évolution depuis le dépistage radiologique,

4	ont évolué plus de 25 ans
2	" " entre 15 et 20 ans
4	" " " 10 et 15 ans
14	" " " 5 et 10 ans
7	" " " 1 et 5 ans

Sur ces 35 cas, 8 ont eu une évolution fatale,
2 après 25 ans
4 entre 5 et 10 ans
2 après 1 an.

LA DUREE D'EVOLUTION ne semble pas retentir d'une façon absolue sur LA SYMPTOMATOLOGIE.

Parmi les malades atteints depuis MOINS DE 5 ANS, seul un enfant de 10 ans ne présente aucun trouble. Les autres sujets toussent, sont dyspneiques, parfois cyanosés.

Il semble qu'après PLUS DE 5 ANNES D'EVOLUTION, les troubles ne sont pas beaucoup plus importants. Sur les 14 malades dépistés depuis une période comprise entre 5 et 10 ans, 6 ne présentent aucun signe clinique, 6 accusent quelques signes discrets tels que toux, dyspnée d'effort, expectoration, après 9 ans pour 3 d'entre eux. Enfin les 2 derniers, après 5 et 7 ans d'évolution, sont gênés par une dyspnée importante à l'effort, parfois même au repos.

Quand la maladie évolue DEPUIS PLUS DE 10 ANS, le retentissement clinique ne semble en fait pas beaucoup plus grave. Ainsi le 16e cas de SOSMAN est celui d'un homme de 35 ans, dont l'image pulmonaire est connue depuis 14 ans et qui ne présente aucun trouble respiratoire.

On ne peut donc à la lumière des faits rapportés jusqu'à ce jour préjuger du retentissement des lésions anatomiques en fonction du nombre d'années d'évolution. Cette durée est de plus arbitraire comme nous l'avons souligné. La seule possibilité pour la connaître exactement serait constituée par une série de documents radiologiques permettant de saisir la date d'apparition de la maladie. Malheureusement les dossiers aussi complets que celui de BIRESSI sont exceptionnels.

Une notion essentielle se dégage cependant : la maladie est en général bien tolérée chez les enfants. Seuls deux d'entre eux, suivis depuis 2 ans, présentaient une asthénie, une toux, un hippocratisme digital et même une hépatomégalie, peut-être témoin d'une décompensation cardiaque débutante. Les autres n'avaient aucun symptôme respiratoire, aucune altération de l'état général.

D'après SOSMAN, la plupart des cas sont découverts pendant la 3e décade de la vie et peuvent mourir après une évolution de 3 à 12 ans.

Dans notre récapitulation, les âges extrêmes des décès se situent entre 28 et 78 ans.

Parallèlement à l'évolution clinique, L'EVOLUTION RADIOLOGIQUE peut se juger sur une dizaine d'années. SOSMAN a pu suivre 3 cas : l'un pendant 9 années, les autres pendant 10 ans. Les lésions sont devenues progressivement plus denses, plus étendues et coalescentes et un emphysème apical s'est développé. MANZ, par contre, n'a pas remarqué de modification de l'aspect radiologique sur deux clichés faits à 15 ans d'intervalle. SOSMAN aurait même noté une amélioration radiographique après une évolution de 10 années. Mais on peut penser que cette modification est due à une différence de technique radiographique.

Chez notre première malade, le cliché pulmonaire de 1949 ne montrait qu'une miliaire banale, non calcifiée et 7 ans plus tard, le granité avait pris cet aspect si caractéristique d'une miliaire calcique, confirmée en 1960. L'évolution anatomique n'a d'ailleurs entraîné aucun signe clinique d'insuffisance respiratoire.

En conclusion, le pronostic est impossible à préciser. La durée d'évolution dépendant de trop nombreux facteurs individuels.

Au même empierrage radiologique correspondent des évolutions très différentes et parfois désarmantes : paradoxalement certains sujets âgés tolèrent parfaitement la maladie, sans insuffisance respiratoire importante, alors que de jeunes malades présentent une dyspnée alarmante ou des signes d'insuffisance fonctionnelle respiratoire.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

-:-

La description macroscopique et histologique de la microlithiase est actuellement très complète. De nombreux auteurs en ont étudié les lésions anatomiques utilisant à cette fin deux sortes de matériel :

- les pièces biopsiques qui présentent l'avantage de faire ressortir les structures fines, de permettre des investigations précises chimiques et histochimiques.

- les autopsies à l'occasion desquelles des études topographiques ont montré la distribution des lésions au sein du parenchyme pulmonaire et qui ont permis de confirmer l'intégrité anatomique des autres organes.

L'étude comparative de ces deux aspects autorise à les considérer comme deux étapes évolutives de la maladie. Le petit nombre des calcosphérites intra-alvéolaires constaté sur les biopsies contraste singulièrement avec l'envahissement presque total du parenchyme lors de l'autopsie de ces sujets.

Les données qui vont suivre sont tirées de l'étude de nos deux observations et de leur confrontation avec les comptes rendus des quatorze biopsies et des quinze autopsies rapportées dans la littérature.

LA BIOPSIE

CONDITIONS TECHNIQUES

Il nous semble important de signaler au début de cette étude que le prélèvement du fragment biopsique ne doit pas être fait en n'importe quel point du parenchyme pulmonaire car, comme nous l'avons déjà vu et comme nous le reverrons, l'évolution de cette affection s'effectue progressivement des pyramides basales vers les sommets. Les différences qu'ont pu observer certains auteurs quant à la densité du parenchyme, à l'importance des remaniements des parois alvéolaires et du tissu interstitiel, au pourcentage des lumières alvéolaires occupées par les microlithes, tiennent très certainement au fait que les biopsies n'ont pas intéressé le même segment pulmonaire ou ont été pratiquées à un stade plus ou moins avancé de la maladie.

LE SIEGE exact du prélèvement est malheureusement rarement précisé. Deux auteurs seulement donnent une indication à ce sujet ; SOSMAN rapporte que dans sa quinzième observation, la biopsie a été effectuée au niveau du bord antéro-inférieur du lobe moyen ; chez le malade de TAKAHASHI, c'est sur l'apex droit qu'a porté le prélèvement.

Rappelons que dans notre première observation, la biopsie a été faite sur la corne externe du lobe moyen. Nous n'avons eu aucune précision pour notre deuxième cas.

Toutes ces biopsies ont été unilatérales. Une seule fois, un fragment a été prélevé au niveau de chaque poumon (LINDIG).

Habituellement ces interventions se sont passées sans aucun incident. L'hémostase a été faite sans peine et les suites opératoires

ont toujours été simples, sans épanchement pleural réactionnel. Seul, le malade de FINKBINER avait présenté dans les suites opératoires, un pneumothorax localisé du sommet droit (côté où avait porté le prélèvement). Il est intéressant également de souligner qu'aucun auteur ne fait mention de complications respiratoires au cours de l'anesthésie générale.

VARIATIONS STRUCTURALES EN FONCTION DE L'AGE ET DE LA DUREE D'EVOLUTION

Mises à part les différences de détail que nous avons mentionnées au début de ce chapitre, l'aspect des biopsies semble stéréotypé quel que soit l'âge du malade puisque le sujet le plus jeune avait huit ans, le plus âgé cinquante deux ans.

La durée présumée d'évolution ne semble pas non plus avoir d'influence majeure sur l'aspect histologique ; les descriptions des auteurs ne diffèrent en effet que très peu. De plus les macrophotographies illustrant certaines publications permettent de retrouver une structure stéréotypée, bien que les biopsies aient été effectuées après un temps d'évolution très variable allant de deux à vingt trois ans.

ASPECT MACROSCOPIQUE DE LA PLEVRE ET DU PARENCHYME AU COURS DE LA THORACOTOMIE

La biopsie n'apporte pas seulement la possibilité d'une étude détaillée des altérations parenchymateuses mais permet en outre de connaître les éventuels remaniements pleuro-pulmonaires et pariétothoraciques.

Lors de la thoracotomie, le chirurgien ne constate que des modifications macroscopiques mineures souvent peu apparentes et peu caractéristiques. La paroi thoracique a son

aspect habituel, la plèvre pariétale est transparente. Dès l'ouverture de la cavité pleurale, le poumon se retracte découvrant une plèvre libre de toute adhérence. Sous la pression du ballon de l'anesthésiste, l'expansion du parenchyme pulmonaire est normale.

Cependant dès l'inspection, la PLEVRE VISCERALE apparaît soulevée par une multitude de petits grains qui lui donnent un aspect de "toile émeri". La palpation confirme cette modification car le parenchyme pulmonaire présente une certaine fermeté, donnant une sensation de granité ou de sable fin. Nous avons trouvé cet aspect caractéristique chez notre première malade, sans d'ailleurs qu'aucune altération de la coloration du poumon ne s'y associe. C'est souvent à ce niveau que le chirurgien fera porter son prélèvement. C'est ce qui explique peut être les discordances que nous soulignerons plus loin entre les données biologiques et les remaniements histologiques.

Sous le bistouri, le parenchyme est résistant, faisant crisser la lame (septième cas de SOSMAN) ou au contraire sa consistance est pratiquement normale comme dans notre première observation.

Cependant, cette intégrité de la grande cavité pleurale n'est souvent qu'apparente car l'opérateur se contente d'une faible brèche (l'incision de thoracotomie ne dépasse pas en général cinq à six centimètres). Dans d'autres cas au contraire, bien qu'utilisant cette même technique, les remaniements pleuraux apparaissent avec évidence, tantôt localisés, tantôt généralisés. Il en est ainsi dans les observations de KENT et KEI SATO où existaient des adhérences pleurales en foyer solidarisant les deux feuillets pleuraux.

Ces constatations chirurgicales qui prennent un intérêt tout particulier pour la con-

frontation ultérieure sont malheureusement fragmentaires. On ne trouve dans les descriptions des auteurs aucune précision sur les modifications éventuelles des sommets par rapport aux bases. De plus il ne semble pas qu'au cours des thoracotomies, lorsqu'elles sont limitées à une petite incision, le chirurgien ait profité de cette brèche pleurale pour effectuer une exploration endoscopique de la totalité de la séreuse.

Il semble aussi regrettable que dans ces observations, les prélèvements biopsiques se soient limités au parenchyme pulmonaire. Malgré l'aspect si caractéristique de cette affection, il n'est pas négligeable de pouvoir préciser l'absence de modification des tissus osseux, musculaires et vasculaires adjacents. C'est pourquoi chez notre première malade, nous avons prélevé à titre systématique des fragments pleural, musculaire et costal, un pédicule vasculaire du grand dentelé, bien qu'ils paraissent macroscopiquement normaux.

ETUDE ANATOMO-PATHOLOGIQUE DES PRELEVEMENTS BIOPSIQUES

Lorsque l'anatomo-pathologiste examine ce fragment il peut, d'ores et déjà, avant toute fixation, y retrouver les éléments soupçonnés par le chirurgien. Les modifications pleurales apparaissent plus évidentes, la nodulation développée sous la séreuse est encore plus nette, le parenchyme pulmonaire semble partiellement privé d'air. Sur la tranche de section, de multiples grains minuscules, d'un blanc grisâtre sont disséminés au sein d'un parenchyme apparemment peu remanié. En passant le couteau sur cette tranche, on sent un crissement caractéristique.

Avant même l'étude histologique, le diagnostic de miliaire minérale peut être affirmé for-

mellement. Il suffit en effet d'effectuer une RADIOGRAPHIE du fragment biopsique.

Il n'est pas nécessaire de posséder un appareil à historadiographie mais on peut utiliser un appareil de radiologie classique, type microsécourix. Les temps de pose doivent être longs mais la pénétration très faible. C'est en utilisant une pénétration et un ampérage de radioscopie que l'on obtient les meilleures radiographies. Cependant pour avoir une définition suffisante, il faut utiliser des films très sensibles et de préférence des films sans écrans (Définix). Grâce à la correction logarithmique on peut avoir encore plus de précision dans les détails.

Cette technique, que nous avons utilisée pour radiographier le fragment biopsique de notre première malade, nous a paru très instructive. Les clichés ainsi obtenus ont montré des opacités nodulaires très denses et fines, confluant dans la région sous-pleurale. Cette juxtaposition explique le renforcement linéaire des limites pleurales interlobaires, corticales et diaphragmatiques que l'on constate sur les radiographies pulmonaires des malades. Ce renforcement souligné par tous les auteurs a été retrouvé dans nos deux observations.

Malgré son intérêt, cette technique ne semble pas avoir été utilisée auparavant car il n'en est jamais fait mention dans la littérature.

Ces radiographies des fragments biopsiques permettent d'affirmer immédiatement le diagnostic de miliaire minérale alors que les prélèvements doivent subir une très longue préparation avant d'être inclus pour pratiquer des coupes histologiques.

L'EXAMEN HISTOPATHOLOGIQUE est le seul à permettre d'affirmer le diagnostic en mettant en évidence les microcalcules caractéristiques,

leur siège, leur répartition et leur relation avec les éventuelles modifications parenchymateuses.

Pour permettre une étude valable de ce fragment biopsique il est nécessaire de procéder à une DECALCIFICATION soigneuse et lente. Les procédés classiques utilisant habituellement un mélange de plusieurs acides, du fait de leur brutalité présentent l'inconvénient d'entraîner des altérations importantes des structures parenchymateuses.

De ce fait il nous a semblé indiqué d'utiliser des procédés minimisant au maximum ces artefacts. LE DEPLACEMENT IONIQUE grâce aux résines échangeuses d'ions est la méthode la plus pratique et semble être la moins traumatisante. Elle présente bien sûr l'inconvénient d'être lente (quinze jours minimum) mais assure une conservation de toutes les structures en même temps qu'elle permet une étude histologique valable.

C'est pourquoi nous avons utilisé ce procédé dans notre première observation où la décalcification fut effectuée par l'immersion dans une solution de complexion III. Cette préparation nous a semblé indispensable pour réaliser une étude histochimique des lésions observées et plus particulièrement des microlithes.

L'utilisation des résines échangeuses d'ions a en outre l'avantage de permettre un dosage précis de la quantité de calcium contenu dans la pièce, dosage que nous n'avons malheureusement pas réalisé, car la pièce opératoire avait été incluse initialement sans décalcification. La captation du calcium par la résine permet d'en mesurer la quantité ; la durée de la décalcification étant elle-même contrôlée par virage colorimétrique.

L'aspect histologique est si caractéristique qu'il suffit d'avoir examiné une seule préparation de poumon microlithiasique pour porter

avec certitude le diagnostic.

Le parenchyme est constellé de ces formations intra-alvéolaires que sont les microlithes, associés à des remaniements parenchymateux plus ou moins importants.

Le fait essentiel est la présence des MICROLITHES INTRA-ALVEOLAIRES. Ce sont eux qui donnent la nodulation visible radiologiquement et macroscopiquement.

Leur SITUATION est très caractéristique. Ils sont strictement intra-alvéolaires, n'occupant jamais les espaces conjonctifs péri-vasculaires, péribronchiques et sous-pleuraux.

Sur les biopsies, d'après nos constatations (première observation) et celles de KENT, les microlithes n'occupent que le tiers des alvéoles. Dans notre deuxième observation et dans celle de FINKBINER, c'est la moitié des lumières alvéolaires qui sont envahies. Pour SOSMAN, la plus grande partie des alvéoles sont occupées par les calcosphérites (septième et onzième cas). Ces variations de nombre tiennent soit au fait que les biopsies ont dû être effectuées à des niveaux différents, plus ou moins proches des pyramides basales, soit au stade évolutif de la maladie.

LE DIAMETRE des microcalculs est habituellement de 200 μ ; fréquemment on constate la présence de corps moins volumineux qui sont peut-être les ébauches des précédents, mais dont le diamètre est toujours supérieur à 50 μ . A l'opposé, il est possible de rencontrer des formations plus volumineuses qui peuvent atteindre un diamètre de 500 μ .

LA MORPHOLOGIE de ces calcosphérites apparaît à première vue variable, quoiqu'ils aient tous une parenté certaine. Tous ces éléments possèdent en effet une STRUCTURE LAMELLAIRE.

Dans leur forme parfaite, ils offrent un aspect "en cible" qui est réalisé par l'apposition des strates concentriques, lesquelles se répartissent tantôt régulièrement, tantôt au contraire laissent entre elles des espaces irréguliers, larges ou très étroits.

Plus fréquemment et caractérisant les formes les plus anciennes, c'est une morphologie irrégulière, en "bulbe d'oignon" qui apparaît.

Mais à ces deux aspects, les plus souvent rencontrés, s'ajoutent de nombreuses formes intermédiaires et des structures moins typiques.

Parfois on rencontrera des formes anguleuses, très irrégulièrement stratifiées.

Ailleurs les microlithes présentent des prolongements qui semblent s'insinuer par les pores de Kohn, ou plus rarement par les pores de Lambert, et réalisent alors des aspects en "haltère".

Plus intéressantes encore sont les structures plus simples, qu'elles soient hémisphériques ou arrondies ; ce sont des masses homogènes, le plus souvent non stratifiées. Cependant les colorations les plus courantes mettent en évidence dans ces masses une couche périphérique plus dense qui évoque l'apparition de strates.

Il s'agit peut-être de formations initiales, et bien que leur taille ne plaide pas en faveur de cette hypothèse.

Cette description morphologique ne rend que bien incomplètement compte de la diversité et de la complexité de ces microlithes, dont nous avons souligné la composante commune, sous forme de microstratification. De multiples aspects peuvent encore exister.

Les calcosphérites présentent d'autres caractères morphologiques ; quatre d'entre eux

retiendront notre attention du fait de leur constance.

- LA FRAGMENTATION est l'une des modifications les plus fréquemment réalisées. Il s'agit de traits fracturaires, scindant les corpuscules en deux ou plusieurs fragments, ou simplement ébauchés sous la forme d'éclatements périphériques.

- LA STRIATION RADIAIRE est par contre beaucoup plus exceptionnelle. Sur certains microlithes elle est très nette, apparaissant sous l'aspect de lignes, majorées par l'examen en contraste de phase. Elle est cependant inconstante quelles que soient la nature et l'incidence du rayonnement utilisé. On peut se demander si cette striation est un prélude aux traits fracturaires. Cette hypothèse semble peu vraisemblable car ceux-ci ne sont jamais aussi nombreux.

- Dans la portion centrale des microcalculs il est fréquent de pouvoir identifier une structure apparente réalisant un véritable NIDUS. En général, sur les préparations effectuées après inclusion à la paraffine, il apparaît sous forme d'une cavité optiquement vide, anfractueuse ou irrégulière qui occupe le centre de la "cible".

Parfois au contraire, le nidus est figuré par des structures diverses. Il peut s'agir d'amas de pigment anthracosique ou de formations cristallines anguleuses, biréfringentes. Ces cristaux n'ont d'ailleurs pas toujours une position centrale et peuvent occuper la périphérie des microlithes, ou s'interposer entre les couches stratifiées (FINKBINER).

En lumière polarisée, ces cristaux sont doués habituellement d'une biréfringence évidente. Cependant il est fréquent de rencontrer d'autres formations cristallines identiques morphologiquement, qui ne présentent qu'une réfringence peu accusée.

Plus fréquemment le centre du calcosphérite présente une structure presque identique aux strates périphériques. Cependant il est plus opaque, présente une affinité plus marquée pour les différents colorants, comme s'il existait à ce niveau, une condensation des substances qui constituent la matrice de ces microcalculs. Par contre, il est rare, mais non exceptionnel de pouvoir observer dans ce nidus des pièces osseuses ou des fragments ostéoïdes.

- Il est curieux enfin de noter parfois des FORMATIONS OSSEUSES au contact de la couche externe de certains calcosphérites. Il s'agit plus volontiers de pièces ostéoïdes irrégulières, ou au contraire, mais exceptionnellement, de tissu osseux organoïde présentant de véritables travées traversiennes (PETRANYI). Ces formations lamellaires avec cavités médullaires se rencontrent plus volontiers sur les pièces nécropsiques, et au niveau des lobes les plus rémanés ; elles s'interposent alors au milieu des microlithes.

La signification de ces structures osseuses intra ou péri corpusculaires est difficile à interpréter en l'absence de coupes sériées. En effet il s'agit peut être de formations excentrées, semblant occuper le centre de certains microlithes, mais provenant en réalité d'ossifications naissant à la périphérie. Certains aspects observés plaident effectivement en faveur d'une transformation à point de départ périphérique. On peut alors se demander si la transformation du microlithe et sa métaplasie osseuse ne s'effectuent pas à partir de la zone d'accolement au niveau de la paroi alvéolaire.

De toute manière il semble qu'il s'agisse d'une évolution ultime. SHARP et DANINO pensent d'ailleurs que ces ossifications se retrouvent surtout dans les lobes les plus envahis et les plus remaniés.

La structure complexe des microlithes apparaît encore plus évidente si l'on considère l'intensité et les variations de leurs AFFINITES TINCTORIALES.

C'est ainsi que les colorations usuelles par l'hématéine-éosine mettent en relief les différentes parties de ces corpuscules, grâce aux nuances diverses. La portion centrale n'est d'ailleurs pas toujours colorée plus nettement que la périphérie. Les affinités tinctoriales donnent une infinité de nuances allant des acidophilies faibles ou franches jusqu'à la basophilie.

Cette polychromatophilie des calcosphérites et de leurs différentes structures apparaît avec encore beaucoup plus d'évidence lorsqu'on utilise les colorations trichromiques. La technique de Van GIESON donne à la matrice une teinte jaune homogène, alors que certaines strates et surtout les lamelles osseuses tranchent par leur acidophilie intense (KENT).

L'hématoxyline phosphotungstique de MALLORY fait ressortir les particules cristallines centrales en cernant leur contour d'un liséré bleuâtre (FINKBINER).

LA LUMIERE ALVEOLAIRE ne contient habituellement qu'une seule formation, qu'elle soit régulière, irrégulière ou incomplète. Il est en effet exceptionnel de rencontrer deux ou plusieurs microcalculs à l'intérieur du même alvéole. On peut d'ailleurs se demander, si lorsqu'ils sont multiples, les microcalculs n'occupent pas une cavité plus volumineuse formée par la coalescence de deux alvéoles ou par l'évanouissement de plusieurs alvéoles appartenant au même acinus.

LES RAPPORTS DE CES MICROCALCULS AVEC LA PAROI DE L'ALVEOLE constituent un des points essentiels de notre étude, mais comme nous

le verrons ultérieurement l'analyse morphologique est rendue difficile du fait des perturbations produites par la technique.

Si quelques microlithes apparaissent entièrement libres dans la lumière, dans la majorité des cas la formation corpusculaire est adhérente à la paroi alvéolaire.

- Tantôt il s'agit d'un contact punctiforme ou segmentaire, le corpuscule n'adhérant au revêtement que sur une petite partie de sa surface. Au voisinage de cette zone d'accolement la paroi alvéolaire peut apparaître recouverte de son épithélium habituel ou être au contraire dépourvue de tout revêtement.

- Plus souvent c'est une adhérence plus large s'étendant sur le tiers ou les deux tiers de la périphérie du microlithe. Là encore la morphologie du revêtement alvéolaire apparaît très variable ; il est tantôt inexistant, tantôt au contraire normal.

- Plus rarement, c'est toute la convexité du microlithe, qu'il soit arrondi, anguleux ou incomplet, qui fait corps étroitement avec la paroi alvéolaire. Au voisinage de cette adhérence on peut remarquer les mêmes modifications en ce qui concerne l'épithélium alvéolaire.

Cette zone d'adhérence avec la paroi représente un problème d'une importance considérable en ce qui concerne l'histogenèse des microlithes. Cependant il nous paraît essentiel de préciser les difficultés d'interprétation de cet aspect morphologique. En effet au cours des manipulations, les rapports alvéole-microlithe ont pu être modifiés, entraînant l'apparition de nouvelles coalescences et la disparition de quelques autres. Lorsqu'on pratique certaines colorations visant à mettre en évidence la membrane basale (P A S), on constate indiscutablement une continuité insensible entre les constituants de cette mem-

brane et ceux des corpuscules, comme s'ils étaient étroitement unis.

Par contre dans d'autres cas, il semble exister une rangée de cellules aplaties entre la basale et la matrice des calcosphérites.

Dans la portion de la lumière alvéolaire laissée libre par le corpuscule, s'observe quelquefois une REACTION CELLULAIRE assez monomorphe.

- Elle est faite de cellules mononuclées qui comblent en totalité la lumière alvéolaire ou viennent parfois former une couche unistratifiée à la surface externe des corpuscules, simulant un revêtement épithélial par leur disposition.

Ces cellules modifient parfois leur morphologie au contact de la convexité du micro-lithe ; leur protoplasme se moule étroitement sur la courbure du corpuscule, tandis que leur noyau tend à devenir fusiforme (MICHAELS). Toutes les transitions peuvent être observées entre ces deux aspects.

- Dans la lumière, outre ces éléments, qui constituent l'essentiel de la réaction cellulaire développée au contact de ces corps étrangers que sont les calcosphérites, on peut observer des cellules plus volumineuses. Ce sont des cellules mononuclées à protoplasme plus abondant et surtout de véritables plasmodes multinucléés.

Ceux-ci comptent parfois jusqu'à vingt noyaux ; ils comportent également des vacuoles ou plus exceptionnellement des particules cristallines incluses dans leur protoplasme (FINKBINER). Ces plasmodes se moulent parfois sur la surface externe du microlithe, leur protoplasme tendant à se confondre avec la matrice protéique.

Cette contiguité, sinon cette interpénétration de la substance protoplasmique et de la

matrice du corpuscule intra-alvéolaire se retrouvait avec évidence dans quelques lumières alvéolaires de notre première observation. A ce propos, il est important de noter qu'il s'agissait ici d'une transition insensible entre le protoplasme des cellules "bordantes" et la matrice d'une formation endoalvéolaire encore non stratifiée.

Dans notre deuxième observation, des constatations identiques pouvaient être faites. Mais les rapports cellulaires avec les microlithes étaient encore plus étroits. Il nous a en effet semblé, que dans certains cas, la différenciation des corpuscules se faisait au sein des amas cellulaires intra-alvéolaires. La contiguité entre ces cellules et la matrice du calcosphérite se retrouvait au contact des corpuscules qu'ils soient stratifiés ou non. Les éléments cellulaires s'adaptaient à la convexité mais aussi s'intriquaient avec les constituants du microcalcul, à tel point qu'ils pouvaient se trouver englobés entre les couches concentriques.

A l'opposé, dans les alvéoles libres de tout microlithe, le revêtement est le plus souvent normal, la lumière étant exempte de tout exsudat et de toute réaction cellulaire.

LA CHARPENTE ALVEOLAIRE a conservé dans l'ensemble sa structure habituelle, qu'il s'agisse des cloisons limitant les alvéoles envahis, ou de celles des alvéoles libres.

Cependant un examen plus minutieux grâce à des colorations électives, permet de constater une fibrose discrète qui vient expliquer, au moins en partie, les troubles physiologiques entraînés par l'encombrement alvéolaire.

Cette fibrose siège plus fréquemment sur les cloisons jouxtant les microlithes. Les quatorze descriptions histopathologiques des biopsies insistent en effet sur la discrétion

mais aussi sur la réalité de cette réaction. Ce n'est qu'~~exceptionnellement~~ que la sclérose prend une grande intensité sur les fragments biopsiques. Ainsi SOSMAN précise que dans son quatorzième cas une fibrose importante épaississait les cloisons alvéolaires chez ce sujet de trente et un ans dont la biopsie avait été faite après douze ans d'évolution clinique. Il s'agit ici d'une pneumonie réticulée hypertrophique.

Ce mode réactionnel n'est d'ailleurs pas le seul. La sclérose peut s'exprimer sous un aspect atrophique. C'est ainsi que dans notre deuxième observation, il existait un amincissement des parois des alvéoles contenant les microlithes. Leurs septa paraissaient en effet beaucoup plus fins que ceux des alvéoles libres. Cet amincissement tenait certes à la disparition des éléments du revêtement mais également à la sclérose du mésenchyme de la paroi alvéolaire. En un mot la structure parenchymateuse évoquait une pneumonie réticulée atrophique débutante.

Cette sclérose qui apparaît d'ailleurs plus dystrophique qu'inflammatoire s'accentue fréquemment dans les régions sous-pleurales. On observe alors à la périphérie des lobules une condensation collagène qui siège généralement en dedans des limitantes élastiques pleurales.

Comment interpréter cette sclérose et les deux aspects si différents observés par SOSMAN et par le Docteur ROUJEAU ? Il semble en fait qu'il s'agisse de divergences apparentes tenant au lieu du prélèvement. Il serait indispensable en effet pour effectuer une étude comparative valable de connaître avec précision non seulement la date du prélèvement par rapport au début de la maladie mais surtout son siège exact.

Ainsi que nous le préciserons ultérieure-

ment l'aspect de notre deuxième observation correspond à celui observé dans les régions moyennes tandis que celui de SOSMAN répond aux modifications structurales des bases.

Ce n'est que la comparaison de biopsies effectuées aux mêmes endroits qui permettra de préciser si cette interprétation est valable ou s'il s'agit au contraire de deux étapes évolutives de la maladie.

A cet encombrement alvéolaire, à ces modifications discrètes ou profondes de la trame parenchymateuse, s'oppose l'INTEGRITE DES AXES BRONCHO-VASCULAIRES, tout au moins dans la phase infra-clinique de la maladie.

Au sein des lobules, les bronchioles sont strictement normales, ne présentant aucune modification tant de leur épithélium de revêtement que de leur paroi proprement dite.

Dans la presque totalité des cas, la lumière bronchique est libre, ne contenant aucun exsudat ni aucun microlithe, ce qui explique que l'examen de l'expectoration n'ait jamais permis le diagnostic en mettant en évidence les microcalculs caractéristiques.

LINDIG est le seul à avoir trouvé un calcosphérite dans l'expectoration de son malade et KENT le seul à avoir identifié ce type de microcalcul dans une lumière bronchiolaire.

Il nous semble intéressant de souligner d'ores et déjà qu'il en est différemment pour les corps amylacés qui ont pu occasionnellement être identifiés au cours d'examens systématiques de l'expectoration (MICHAELS).

Toutefois il n'est pas permis d'avoir une opinion formelle : une étude systématique de l'expectoration au cours de l'évolution de la microlithiase et des pneumopathies s'accompagnant de corps amylacés amènerait peut-être à modifier cette opinion.

Les artères et veines pulmonaires ne sont pas altérées. Il n'y a ni endartérite, ni modification des précapillaires, ni altération des systèmes veineux. Les adventices artériels et veineux ne présentent aucune anomalie.

Lorsqu'on reprend les protocoles des différentes biopsies effectuées, on s'aperçoit que les prélèvements ont porté presque exclusivement sur le parenchyme pulmonaire.

Par contre, dans notre première observation il nous a été donné la possibilité d'examiner d'autres éléments provenant de la paroi thoracique. La plèvre pariétale était strictement normale, sans épaississement ni exsudat en surface. Les fragments d'artère intercostale ne montraient aucune modification pathologique et en particulier pas de médiacalcosse. Les muscles intercostaux présentaient une texture normale. Quant au fragment costal, il avait une structure habituelle, tant en ce qui concerne sa charge calcique que sa matrice.

Dans notre deuxième cas, un ganglion axillaire prélevé à titre systématique ne présentait pas d'autre remaniement qu'une hyperplasie réticulaire banale.

L'absence d'altération au niveau de ces différents tissus nous semble un argument important pour le diagnostic différentiel.

En conclusion, il est étonnant de constater la discrétion des réactions parenchymateuses en regard de l'envahissement des espaces alvéolaires par les microlithes qui semblent remarquablement bien tolérés. Il est certain que le lieu de la biopsie conditionne les aspects observés. On peut penser que les prélèvements faits au niveau des pyramides basales montreraient une structure histologique différente avec des modifications parenchymateuses plus importantes. Quoi qu'il en soit l'aspect stéréotypé que rapportent les descriptions des différents auteurs plaide en faveur DE LA DISCRETION des phénomènes réactionnels.

L'AUTOPSIE

Le bilan effectué au cours des vérifications nécropsiques va permettre de conclure que la microlithiase est une affection pulmonaire primitive. En effet les lésions essentielles sont pulmonaires et exclusivement pulmonaires. L'atteinte des autres viscères représente la conséquence de l'insuffisance cardiaque entraînée par ces modifications intra-alvéolaires si particulières. Il est également important de noter d'emblée qu'on ne trouve aucune calcification extra-pulmonaire pouvant évoquer une calcinose diffuse.

ETUDE MACROSCOPIQUE

Tous les protocoles d'autopsie insistent sur l'importance des remaniements du parenchyme pulmonaire. Les calcosphérites intra-alvéolaires sont dispersés dans les deux poumons et ponctuent une sclérose importante.

Dès l'ouverture du thorax, on est frappé par l'aspect des poumons qui ne s'affaissent pas, évoquant d'emblée une RIGIDITE importante. Dès la palpation cette rigidité s'avère due, non pas à l'existence de symphyses pleurales, mais bien à la consistance du parenchyme lui-même.

Les réactions de la séreuse sont en effet peu fréquentes et variables dans leur intensité. Ce ne sont le plus souvent que des brides cordinales ou vélamenteuses partielles, en plus ou moins grand nombre, dont la localisation n'est pas précisée (MARIANI, GILSANZ, BIRESSI, SOSMAN, vingtième cas). Parfois plus étendues, comme dans l'observation de MASER, ces adhérences peuvent être généralisées réalisant une symphyse de la grande cavité pleurale (BADGER). Il est assez curieux de rappé-

ler que HARBITZ décrit l'existence de quelques brides au niveau de la grande cavité gauche, alors qu'à droite existait une symphyse totale ; cette assymétrie paraissait paradoxale puisque c'est au sein du poumon gauche que les microlithes semblaient être les plus nombreux.

Cinq fois seulement sur les quinze autopsies rapportées dans la littérature s'ajoutent des calcifications de la plèvre viscérale et parfois pariétale, sous forme de plaques minuscules et multiples, ou au contraire occupant une plus grande surface (BADGER, PUHR-SHARP, GILSANZ).

Les adhérences interscissurales sont également exceptionnelles. Il n'en est fait mention que dans deux observations, dans lesquelles la symphyse interlobaire était importante (SHARP et DANINO, MASER).

Quant à l'existence de brides pleuro-péricardiques, seul MASER en fait mention.

Parfois l'on a pu constater un pneumothorax localisé. Il en était ainsi dans l'observation de MARIANI où le pneumothorax était bilatéral mais localisé exclusivement à la partie supérieure. GILSANZ décrit le même aspect.

Il n'y a habituellement aucun épanchement pleural réactionnel. Seul BIRESSI mentionne l'existence d'un épanchement bilatéral de 300cc, qui avait tous les caractères d'un transsudat.

Alors que les poumons sont encore en place, l'aspect macroscopique va apparaître caractéristique. Les régions apicales contrastent avec le reste du parenchyme qui est densifié et ne se rétracte pas. En effet, on observe fréquemment au niveau des sommets un emphysème bulleux. On écrase facilement par la pression de grosses bulles qui sont nettement visibles sous la plèvre. Par contre, c'est à la partie moyenne et inférieure que siègent les

modifications typiques. La nodulation est l'élément essentiel. La plèvre viscérale apparaît hérissée par une multitude de micronodules qui lui donnent cet aspect en "toile émeri" déjà constaté sur les pièces biopsiques. Le parenchyme lui-même est blanc, dur, incompressible, ayant aux bases la densité d'un sac de sable.

La RIGIDITE de ce parenchyme est encore mieux mise en évidence lorsqu'on examine les poumons après leur extraction. En effet, comme le note HARBITZ, ils conservent leur morphologie quelle que soit la position qu'on leur imprime. Cet auteur souligne qu'ils se maintiennent facilement sur leur base lorsque la surface diaphragmatique repose sur la table.

La DENSITE des poumons et plus particulièrement des bases est facilement confirmée au cours des manipulations habituelles. Leur poids est considérable ; ils dépassent souvent quatre kilog à eux deux, ils en atteignaient cinq dans une observation de PEROSA et RAMUNNI. Dans le vingtième cas de SOSMAN, le poumon droit pesait 3,640 kg, le gauche 2,650 kg.

Cette densité est aussi appréciable par la docimasie hydrostatique. L'immersion d'un fragment provenant des bases ou du lobe moyen entraîne une plongée immédiate. Le parenchyme semble donc presque totalement privé d'air.

La dissection des poumons est rendue également très difficile par leur DURETE. Dans les formes les moins évoluées, il est possible d'effectuer la section au couteau ; tandis que dans les cas extrêmes, il faut utiliser une scie (SHARP et DANINO-BIRESSI). Tous les auteurs précisent que le tissu pulmonaire crisse sous la lame et BADGER lui trouve la consistance d'un os porotique.

SUR LES TRANCHES OBTENUES, qu'elles soient sagittales, frontales ou transversales, l'as-

pect macroscopique est le même.

Il faut en premier lieu souligner une fois encore le contraste entre les apex qui sont emphysémateux et les lobes inférieurs qui ont une densité pierreuse. L'aspect d'ensemble décrit à l'occasion des biopsies est ici retrouvé mais l'étude macroscopique du poumon entier permet de préciser la topographie générale.

On retrouve sur la tranche de section la NODULATION si caractéristique. Elle est due à l'apposition d'une multitude de petits grains très fins, à la limite de la visibilité, d'un diamètre de 0,5 mm. La surface est rugueuse, d'un jaune-gris, et un certain nombre de ces micronodules s'en détachent. D'ailleurs la palpation permet mieux encore de mettre en évidence l'intensité de cette nodulation et de retrouver dans les zones encore peu sclérosées la rugosité et surtout la sensation de "toile émeri" tout à fait spéciale.

Un examen plus poussé rend compte de l'INEGALITE DE REPARTITION des microlithes. Très nombreux aux bases où ils ponctuent habituellement une sclérose dense et systématisée, ils sont moins nombreux dans les segments supérieurs où les alvéoles occupés par les corpuscules s'intriquent avec un emphysème vésiculaire et de grosses bulles sous-pleurales. BADGER décrit des bulles mesurant de 6 à 8 centimètres de diamètre, sous-tendues par d'épaisses travées fibreuses contenant des vaisseaux sanguins.

Quel que soit le point du parenchyme que l'on sectionne, le sommet ou la pyramide basale, la tranche reste sèche après avoir été essuyée, comme si elle était exsangue. Nulle part on ne retrouve de foyers d'hépatisation ou de splénisation pouvant permettre d'évoquer un processus infectieux surajouté.

La lecture des différents protocoles d'autopsie publiés dans la littérature, permet de schématiser les lésions associées et se-

condes. Elles sont représentées par l'EMPHYSEME et la SCLEROSE.

L'emphysème siège au niveau des segments apico-dorsaux et dans les régions sous-pleurales des sous-segments supérieurs des segments ventraux. Contrastant avec cet aspect bulleux, le lobe moyen et la lingula (dans leurs segments inférieurs et parfois même totalement) et les pyramides basales, apparaissent entièrement scléreux.

On voit donc que sur ces pièces nécropsiques, les modifications parenchymateuses sont évidentes, visibles à l'oeil nu et semblent dues à l'envahissement des alvéoles par les calcosphérites. Des techniques particulières permettront d'ailleurs de préciser plus exactement la topographie des microlithes et des remaniements du tissu pulmonaire. Nous y reviendrons ultérieurement.

A cette nodulation et à cette sclérose parenchymateuse, s'oppose l'INTEGRITE presque totale DES GROSSES BRONCHES tant dans leur portion intra qu'extra-pulmonaire.

La muqueuse bronchique apparaît parfois congestive (MASER). La lumière ne contient qu'un peu de mucus ou un liquide oecémateux rose et aéré, témoin de la phase terminale et plus particulièrement de l'anoxie. Le reste de la paroi n'apparaît pas modifié. Les cartilages ne présentent pas d'ossifications plus importantes que normalement.

Les artères pulmonaires sont habituellement normales, lorsque l'affection n'a pas entraîné d'hypertension pulmonaire importante. Par contre lorsqu'il existe une augmentation de la pression artérielle on peut observer au niveau des gros troncs l'existence de plaques athéromateuses, parfois ulcérées (SHARP et DANINO). Mais les troncs artériels ne sont ni calcifiés, ni dilatés. Ces constatations permettent de penser que l'hypertension n'a été que mineure

et jamais de longue durée. A la périphérie, les artères sont libres et ne présentent pas de thrombose.

L'état des veines pulmonaires n'est malheureusement pas précisé, sauf par HARBITZ qui les trouve normales.

Par contre autour de tous ces axes, dans les adventices artériels, veineux et bronchiques, se développe une sclérose toujours plus importante au niveau des bases, en rapport avec la sclérose parenchymateuse, moins dense et moins systématisée au niveau des lobes supérieurs.

LES GANGLIONS pédiculaires, hilaires, inter-trachéobronchiques, latéro-trachéaux ne présentent jamais de calcifications massives. Ils apparaissent banaux, parfois anthracosiques, sans autre processus pathologique qu'une congestion due à la turgescence veineuse.

Le médiastin n'est pas modifié, qu'il s'agisse des organes qui le traversent ou du tissu cellulo-adipeux ambiant.

Ces altérations broncho-pulmonaires constituent l'essentiel de l'affection.

LES AUTRES MODIFICATIONS VISCERALES NE SONT QUE LES CONSEQUENCES DE CET ENCOMBREMENT ALVEOLAIRE.

LE COEUR qui pèse en moyenne 400 g présente habituellement les caractères d'un coeur d'insuffisance cardiaque droite. Les cavités ventriculaire et auriculaire droites, libres de tout caillot, présentent des aspects variables.

C'est tantôt une hypertrophie ventriculaire droite avec épaississement infundibulaire. Dans le cas de BADGER, la paroi ventriculaire droite mesurait 1,5 cm d'épaisseur et le poids du coeur s'élevait à 480 g. Dans deux autres observations, c'était également une hypertrophie cardiaque droite qui était cause de l'augmentation pondérale du coeur, son poids attei-

gnant 470 g (MASER) et 450 g (BIRESSI).

Tantôt au contraire, dans les formes lentement évolutives, apparaît une dilatation des cavités ventriculaires droites. Les dimensions des valves tricuspides et pulmonaires ne sont malheureusement jamais indiquées.

Le coeur gauche n'est par contre pas modifié. Cependant SHARP et DANINO ont pu constater chez leur malade une sténose mitrale associée à la microlithiase. Cette cardiopathie connue cliniquement depuis quatre ans n'entraînait qu'un rétrécissement valvulaire modéré puisqu'on passait facilement l'index à travers l'orifice mitral. Les cordages tendineux étaient épaissis et raccourcis. Ces auteurs soulignent que le ventricule gauche était un peu hypertrophié et mesurait 13 mm d'épaisseur, le droit 10 mm. Au total il n'y avait pas d'hypertrophie notable puisque le coeur pesait 350 g.

Les coronaires sont parfois un peu épaissies sans être sténosées (HARBITZ). En général leur aspect est strictement normal. Il n'a jamais été décrit de zone d'ischémie sous-endocardique.

Il n'est pas sans intérêt de souligner ici la discrétion des manifestations d'athérosclérose tant au niveau des coronaires, comme nous l'avons déjà précisé, qu'au niveau des différentes parties de l'aorte thoracique et abdominale. En général inexistante, l'athéromatose toujours très modérée si elle existe, apparaît en rapport avec l'âge.

C'est seulement dans le cas de MASER que furent trouvées des lésions importantes au niveau des veines caves supérieure et inférieure. La thrombose de ces deux trons veineux fut vraisemblablement le point de départ d'un embol qui provoqua un infarctus pulmonaire foudroyant chez cet homme de 51 ans, dont la microlithiase évoluait depuis quatorze ans.

Le FOIE est en général hypertrophié, pouvant peser 1,300 kg (SHARP) et même 1,400 kg (HARBITZ). C'est à la coupe qu'apparaît l'aspect de "Foie muscade" signant l'insuffisance cardiaque chronique.

La RATE est également augmentée de volume. Elle pèse jusqu'à 250 g (BADGER). A la coupe, il s'agit d'une rate "jambon cuit" ; la pulpe rouge est hypertrophique. Il n'existe aucun remaniement pouvant évoquer une complication infectieuse et en particulier il n'y a aucune zone diffluenta.

Les REINS ont un aspect congestif signant la stase cardiaque. Mais cette lésion est en général discrète et certains auteurs les trouvent presque normaux (SHARP et DANINO).

Parfois on trouve une ascite faite d'un liquide citrin (MARIANI, HARBITZ, BIRESSI).

L'EXAMEN SYSTEMATIQUE DES AUTRES VISCERES N'APPORTE QUE DES RENSEIGNEMENTS NEGATIFS. Deux notions semblent intéressantes à préciser l'état des glandes endocrines et du système osseux.

LES GLANDES ENDOCRINES ont leur aspect habituel qui n'évoque en rien une maladie métabolique.

Les parathyroïdes en particulier, examinées systématiquement au cours de ces études nécropsiques sont habituellement normales. Cependant deux fois une hyperplasie a pu être observée, dans le cas de SOSMAN et BADGER ainsi que dans celui de MASER. La vérification faite par MASER lui-même à l'institut Aschoff de Fribourg a permis de mettre en évidence l'hypertrophie de ces glandes qui pesaient 50 mg sans qu'elles apparaissent adénomateuses. Les surrénales ne présentent aucune calcification et aucune hyperplasie glandulaire ou nodulaire.

L'état de l'hypophyse n'est jamais précisé, sauf par HARBITZ qui trouve un poids de 1,10 g.

La thyroïde est rarement modifiée. SHARP et DANINO ont trouvé un adénome colloïde de cet organe et HARBITZ note une augmentation pondérale (29 g).

Le SQUELETTE ne présente pas de modifications notables et en particulier aucune ostéoporose. L'étude des pièces osseuses a été faite macroscopiquement sans radiographie et a porté sur un nombre de fragments variable. HARBITZ précise que les vertèbres, les côtes, les fémurs, le sternum et les os du crâne étaient normaux.

L'examen des parties molles et des ganglions permet là encore de constater l'absence de toute calcification.

Il n'est pas sans intérêt de souligner la coexistence de ces microlithes avec d'AUTRES LOCALISATIONS CALCULEUSES. C'est ainsi que SOSMAN, dans son vingtième cas, trouve cinq petits calculs vésiculaires, chez un homme de soixante six ans (La nature des calculs n'est pas précisée par cet auteur). Il semble que cette lithiase soit indépendante de la calcinose pulmonaire étant donné l'âge du sujet.

BADGER rapporte l'existence de nombreux petits calculs rénaux bilatéraux, siégeant au niveau des calices. Il s'agissait d'un sujet de cinquante et un ans, dont la microlithiase évoluait depuis neuf ans. Ici encore la qualité de ces formations calculeuses n'a malheureusement pas été étudiée. Le nombre assez important de calculs et leur bilatéralité peuvent-ils faire évoquer une localisation secondaire de la maladie pulmonaire ? Il semble difficile de l'admettre car le reste de l'arbre urinaire était normal et qu'il n'existait aucune autre calcification viscérale.

Enfin dans l'observation de BIRESSI, l'autopsie permit de découvrir une calcification de la tête de l'épididyme.

Le TUBE DIGESTIF ne montre aucune anomalie décelable. Le liquide gastrique, lorsqu'il a été examiné, était normal.

Le SYSTEME NERVEUX est toujours indemne. Seul SCHILDKNECHT signale une atrophie cérébrale.

TECHNIQUES MACROSCOPIQUES SPECIALES MACROTOMIE ET RADIOGRAPHIE

La TOPOGRAPHIE des différentes altérations parenchymateuses est beaucoup mieux mise en évidence par la technique des coupes totales d'organes, après inclusion à la gélatine.

Cette technique appliquée à la microlithiase par son inventeur, GOUGH, a permis d'apporter des précisions intéressantes.

Tout d'abord elle permet de confirmer l'inégalité de répartition des microlithes intra-alvéolaires.

Elle met encore mieux en valeur les différences réactionnelles du parenchyme qui apparaît scléreux dans les zones "déclives" et au contraire emphysémateux dans les régions apicales.

Mais l'intérêt des coupes macrotomiques ne reste pas limité au seul examen macroscopique.

En effet une étude radiologique de ces préparations montre les microlithes en place à l'intérieur du parenchyme pulmonaire. Sur des coupes de 300 à 500 μ , il est possible de préciser la disposition réelle des calcosphérites.

Dans les lobes inférieurs, ils occupent toutes les lumières alvéolaires ou apparaissent inclus dans une sclérose dense dans laquelle ne persiste aucune structure reconnaissable.

- Dans la partie ventrale des lobes supérieurs et moyens, les micronodules confluent surtout dans les zones sous-pleurales, occupant alors les alvéoles les plus périphériques et laissant une zone centrale moins envahie, à parenchyme encore largement aéré et peu emphysémateux.

- Dans les lobes supérieurs, les microlithes sont bien moins nombreux qu'aux bases.

- Au niveau des scissures interlobaires on remarque une confluence des micronodules, qui dessinent les limites scissurales et expliquent les aspects radiologiques obscurs du vivant des malades (cas de SHARP et DANINO).

De plus, cette technique, couplée avec la microdissection a permis d'isoler des microlithes, qui ont servi ultérieurement à des analyses chimiques beaucoup plus précises que celles qui portent sur des fragments comportant parenchyme et microlithes.

Au total, l'investigation nécropsique vient attester que cette maladie si particulière est exclusivement pulmonaire et que la lésion caractéristique est alvéolaire. Les remaniements des autres organes sont ou bien les conséquences des altérations du parenchyme pulmonaire, ou bien des modifications dues à l'âge ou au passé pathologique des patients présentant cette curieuse affection.

L'EXAMEN MICROSCOPIQUE des prélèvements effectués sur les pièces nécropsiques va venir confirmer les notions macroscopiques.

LE MICROLITHE conserve dans l'ensemble sa structure habituelle que nous avons décrite lors de l'étude des fragments biopsiques.

Quel que soit le siège des prélèvements, ses aspects sont aussi polymorphes mais se ramènent à deux structures principales : calcosphérite "en cible", à strates concentriques, ou irrégulières, en "bulbe d'oignon".

Il est intéressant cependant d'insister sur plusieurs modalités.

- En premier lieu, il est exceptionnel de rencontrer ces formes imparfaites, non stratifiées, comme si elles correspondaient exclusivement à un stade initial.

- Il est remarquable également de constater que les microlithes observés sur les fragments nécropsiques possèdent un nombre de strates pratiquement identique aux formes matures identifiées sur les biopsies.

- Par contre les transformations secondaires, telles que la charge calcique, la fragmentation, sont beaucoup plus importantes sur les prélèvements post mortem.

- Quant à la taille du microcalcul elle ne semble pas beaucoup plus grande que sur les coupes biopsiques. Cependant on peut observer au niveau des bases des corpuscules atteignant un diamètre de 750 μ .

- De plus c'est aussi au niveau des pyramides basales et exclusivement sur les pièces nécropsiques que se trouvent des formations osseuses ayant une disposition lamellaire à la périphérie de certains calcosphérites. Ainsi sont constitués de véritables nodules volumineux et complexes. Plus rarement des pièces osseuses avec cavités médullaires et système haversien s'interposent au milieu des microlithes. Il est impossible en l'absence de coupes en série de préciser s'il s'agit de l'évolution de l'aspect précédent ou si au contraire les nodules osseux ont remplacé les microlithes.

Un aspect particulier a été décrit par SHARP

et DANINO. Il est d'interprétation difficile car une sténose mitrale coexistait avec la microlithiase. Il s'agissait de nodules plus importants formant de véritables plages dont le diamètre dépassait parfois 3 mm. Ces plages osseuses enserraient un ou plusieurs corpuscules dont la structure était par ailleurs conservée.

Dans les cas de MASER et de BIRESSI, une image analogue a été décrite. Elle est ici peut-être plus significative car la microlithiase était isolée.

Dans les zones les plus denses, les microcalculs sont si nombreux que la structure alvéolaire n'est plus identifiable. Ce sont eux qui témoignent de l'emplacement des alvéoles disparus. Une étude comparative permet de penser qu'ils occupent environ 80 p.cent des espaces aériens.

LES MODIFICATIONS PARENCHYMEATEUSES qui iront de pair avec certains aspects des microlithes vont être maximales à ce stade de l'évolution, mais comme nous l'avons déjà souligné, ces remaniements vont varier avec le lieu du prélèvement.

Au niveau des bases, la sclérose est dense, parfois si exubérante que l'architecture du parenchyme n'est plus identifiable. Les concrétions ponctuent une sclérose diffuse, dont la nature collagène ou élastigène est peu précisée dans les descriptions des auteurs.

Cette sclérose s'identifie à la périphérie des gros axes broncho-vasculaires, apparaissant autour des bronches, dans leur adventice comme dans celui des artères et des veines.

Cette modification du tissu interstitiel aboutit à la formation d'une sclérose parfois élastigène (MASER) ; élastigène et collagène (BIRESSI) ; ou bien c'est une sclérose jeune, vasculaire et fibroblastique, correspondant aux premiers stades de la pneumonie réti-

culée hypertrophique (SHARP et DANINO). Cependant il est assez fréquent de noter çà et là l'existence d'infiltrats discrets de type lympho-plasmocytaire qui semblent de nature inflammatoire et ne témoignent pas de la régression parenchymateuse, quoique des îlots lymphoïdes véritables aient été trouvés dans l'interstitium (SHARP et DANINO).

LA REACTION CELLULAIRE autour des microlithes reste toujours discrète. Elle est faite de monocytes et plus exceptionnellement de quelques cellules multinucléées qui tendent à effectuer une réaction de phagocytose au contact des microlithes.

La structure de la BRONCHE elle-même est peu modifiée si l'on rapporte l'aspect à celui qui est observé à l'âge correspondant. L'épithélium de surface ne présente pas d'hypersécrétion et la structure des glandes ne témoigne d'aucune hyperactivité importante.

Parfois au contact immédiat de la paroi bronchique, au niveau des régions sus-lobulaires s'identifient des formations lymphoïdes nodulaires qui rappellent par leur aspect des organites lymphoïdes élémentaires. Mais leur siège permet d'affirmer qu'il s'agit ici de néoformations réactionnelles.

LES GANGLIONS pédiculaires en rapport avec les lobes inférieurs ne présentent que des lésions banales ; anthracose, congestion des veines périphériques. Aucune calcification et plus particulièrement aucune formation "calcosphérique" n'a pu être identifiée au sein des sinus ganglionnaires.

Au niveau des segments supérieurs qu'il s'agisse des segments apico-dorsaux ou ventraux, les remaniements ganglionnaires, bronchiques et adventitiels sont identiques, quoique souvent moins importants. Les altérations parenchymateuses présentent par contre un aspect tout différent de celui qui est observé

dans les lobes inférieurs. L'élément dominant est l'EMPHYSEME. Il apparaît comme une pneumonie réticulée atrophique, sans remaniement inflammatoire. Cet évanouissement parenchymateux aboutit à la création de bulles plus ou moins volumineuses. Ici, ainsi que le laissaient prévoir les examens macroscopiques, la densité des microlithes est infiniment moins importante, ceux-ci se groupant parfois en colonnes entre lesquelles se développe l'emphysème vésiculaire.

La réaction interstitielle est minime, faite d'infiltrats discrets à monocytes.

Quant aux REMANIEMENTS PLEURAUX, ils vont de pair avec les altérations parenchymateuses. Les observations rapportées dans la littérature ne précisent pas si la symphyse avec épaissement pleural et parfois calcifications siège électivement aux bases, comme on pourrait s'y attendre.

Il aurait été intéressant de décrire l'état des VAISSEAUX mais malheureusement les précisions apportées par les auteurs ne sont que fragmentaires.

Au niveau des grosses artères pulmonaires, l'existence de plaques athéromateuses va de pair avec l'apparition d'une hypertension de la petite circulation.

SHARP et DANINO semblent être les seuls à avoir précisé les remaniements artériolaires. Ils ont observé des plages de transformation hyaline, mal limitées et segmentaires ainsi que des infiltrats éosinophiles. Ces deux altérations les amènent à considérer qu'il y a eu nécrose vasculaire. L'interprétation de ces lésions est très difficile étant donné la coexistence d'une sténose mitrale, qui, au même titre que la microlithiase, pourrait être responsable de cette nécrose vasculaire.

Les modifications éventuelles des veines pulmonaires ne sont signalées dans aucun des comptes rendus nécropsiques. Il en est de même des perturbations qui pourraient toucher le réseau systémique du poumon, qu'il soit artériel ou veineux.

A cet aspect décrit par tous les auteurs nous opposerons la description de BENARD, RAMBERT et PEQUIGNOT. Chez leur malade les modifications parenchymateuses étaient pratiquement nulles ; le stroma interstitiel et les vaisseaux à peu près normaux. On peut discuter cette observation en l'absence de documents radiologiques et macroscopiques précis.

Peut-être s'agissait-il d'un stade précoce de l'affection. Mais l'âge est peu en faveur de cette hypothèse. Par contre ainsi que nous le verrons ultérieurement, il nous semble qu'il s'agisse ici d'une observation établissant la transition entre les corps amyloïdes et la microlithiase.

L'examen histologique minutieux des autres organes n'a jamais mis en évidence de témoins d'un trouble du métabolisme calcique.

Dans les seuls cas où les parathyroïdes apparaissent plus volumineuses que normalement il n'existait aucune hyperplasie structurale et surtout aucun foyer adénomateux (MASER).

Les altérations signalées par plusieurs auteurs semblent relever de phénomènes associés sans rapport avec la microlithiase. C'est l'existence d'un adénome colloïde du corps thyroïde (SHARP et DANINO) ; d'une stéatose hépatique (MARIANI) ; de nodules caséux des poumons et des trompes de Fallope (HARBITZ).

EN CONCLUSION, l'étude microscopique des fragments de parenchyme pulmonaire prélevés au cours des autopsies, permet de retrouver

l'élément pathognomonique de la Microlithiase, le calcosphérite intra-alvéolaire. Mais des modifications évolutives sont apparues ; les microcalculs, plus nombreux, sont souvent en contact avec des formations osseuses, une sclérose systématisée s'est développée au niveau des pyramides basales, contrastant avec des lésions d'emphysème apical. Enfin l'intégrité des autres organes est confirmée histologiquement.

HISTOCHIMIE ET MICROSCOPIE ELECTRONIQUE

-:-

Le matériel qui a été utilisé pour l'étude histochimique des microlithes provient surtout des fragments biopsiques (KENT, SOSMAN, FINKBINER, PETRANYI), mais quelques auteurs (SHARP et DANINO, SCHILDKNECHT, MANZ, MASER) ont essayé de préciser les composants histochimiques de pièces provenant des autopsies.

Les études pratiquées dans ces deux cas amènent à des conclusions concordantes à quelques nuances près.

Les microcalculs se montrent toujours constitués d'une MATRICE servant de support à une CHARGE CALCIQUE importante.

La présence de CALCIUM est facilement mise en évidence par les colorations habituelles telles que l'imprégnation argentique de von Kossa. Il est d'ailleurs possible de vérifier avec précision qu'il s'agit bien de sels de calcium si l'on utilise une épreuve de coloration avant et après décalcification par les résines échangeuses d'ions (complexion) ; après extraction totale, la réaction de von Kossa devient négative.

La colorimétrie permet alors de préciser qualitativement que l'on se trouve en présence de calcium, cette vérification est faite à partir de la solution de complexion qui a servi à la décalcification. Un titrage pourrait également doser la quantité de calcium déposée au sein

d'un fragment de parenchyme (comme nous l'avons évoqué au cours des biopsies) ou encore mieux sur des microlithes préalablement isolés et traités de cette manière.

LA COMPOSITION DE LA MATRICE qui sert de support à cette charge calcique est par contre beaucoup plus difficile à préciser étant donné l'absence de spécificité absolue de certaines réactions histochimiques.

L'absence de matériel fibrillaire et de fibrine apparaît lorsqu'on utilise des colorations indicatives telles que l'hématoxyline phosphotungstique de Mallory ou le Weigert.

Mais en fait, la seule réaction valable n'a pas été effectuée dans nos observations non plus que dans celles qui ont été publiées antérieurement : la technique des anticorps fluorescents.

Cependant des fibres élastiques entourant parfois les concrétions sont visibles après une orcéine (SHARP et DANINO, SCHILDKNECHT). Dans le quinzième cas de SOSMAN et dans celui de MASER, la même coloration montre une fragmentation des fibres élastiques des parois alvéolaires.

La présence des PROTEINES est presque certaine puisque la réaction de Millon s'avère positive, mais on sait qu'il ne s'agit pas d'une réaction spécifique des protéines en tant que telles.

Des MUCOPOLYSACCHARIDES s'associent aux protéines et forment avec elles des complexes.

Ils sont presque totalement composés de mucopolysaccharides neutres (réaction de Schiff positive dans la technique d'HOTCKISS Mac MANUS comme dans celle de MOWRY). Cette positivité de la réaction de Schiff est très variable, tantôt intense, tantôt beaucoup plus faible, surtout au niveau des microlithes les plus calcifiés.

Par contre les mucopolysaccharides acides ne sont pratiquement jamais mis en évidence par la coloration au bleu Alcyan ou par la technique au fer colloïdal suivant le procédé de HALE ou de RINEHART.

Cependant KENT a pu noter une affinité pour le fer colloïdal par la méthode de HALE.

C'est donc un matériel mucoprotéique, contenant presque exclusivement des mucopolysaccharides neutres, qui constitue la matrice qui sert de support aux sels calciques.

Cette matrice muco-protéique présente parfois des AFFINITES TINCTORIALES SPECIALES qui ont été la base des théories pathogéniques particulièrement défendues par les auteurs. Il nous paraît intéressant d'insister sur trois d'entre elles.

Habituellement cette mucoprotéine ne présente aucune affinité pour les COLORANTS DE L'AMYLOIDE qu'il s'agisse du Rouge Congo ou des Violetts métachromatiques (Violet de Paris, de méthyl ...). C'est d'ailleurs l'opinion générale illustrée par les publications de KENT, SCHILDKNECHT, MANZ, PETRANYI.

Dans notre première observation, les microlithes décalcifiés, prenaient une coloration rose faible. Il est difficile d'affirmer qu'il s'agissait ici d'une véritable affinité pour le Rouge Congo. Mais il est également difficile d'affirmer formellement qu'il n'y avait aucune action de ce colorant. Toutefois le fait que le colorant teintait non seulement les microlithes mais également d'autres structures conjonctives ou épithéliales, nous amène à faire les plus extrêmes réserves sur la positivité de cette réaction. Dans notre deuxième observation, une métachromasie pour le Violet de Paris a pu être constatée. Elle était franche et colorait en rouge la totalité des microlithes. Dans notre première observation par contre, cette métachromasie était

nulle.

L'iode donne aussi des réactions dissociées. KENT note qu'une teinte jaune est obtenue, qui subsiste après traitement par l'acide sulfurique à 10 p.cent. La même réaction est observée après 24 heures d'immersion dans l'acide sulfurique à 10 p.cent. Dans notre première observation la réaction à l'iode était positive après mordantage par l'acide sulfurique à 10 p.cent.

La présence ou l'absence d'ACIDES NUCLEIQUES démasquables par la réaction de Feulgen (acide désoxyribonucléique) et le Vert de Méthyl-pyronine (pour les acides ribo et désoxyribonucléiques) pose un problème beaucoup plus difficile. Les auteurs ne mentionnent habituellement pas de recherche d'acides nucléiques dans leurs observations. KENT souligne que la réaction de Feulgen est négative et qu'il n'y a pas de pyroninophilie. Il en était ainsi dans notre première observation. Par contre le Dr ROUJEAU a pu constater sur la biopsie de notre deuxième observation l'existence d'une pyroninophilie nette avant la décalcification.

Il existait en effet une coloration rouge vif, non homogène, prédominant au niveau des couches périphériques, alors que les couches les plus volumineuses et les plus centrales n'avaient pas d'affinité pour la pyronine.

Devant cette discordance, il nous a paru indispensable d'effectuer des contrôles, en pratiquant une coloration simultanée des coupes de nos deux observations (la première : après décalcification par le complexon, la deuxième : avant et après décalcification acide) et d'éléments témoins constitués de pancréas de Rat et de fragments osseux (décalcifiés et non décalcifiés). Ces témoins ont été fixés préalablement au Baker, à l'alcool méthylique absolu, au Bouin. Les deux fragments de microlithiase avaient été fixés

au formol (première observation) au Bouin (deuxième observation).

Ainsi que le montrera le tableau (+) ci-joint et ainsi que l'indiquent les traités d'histochimie et en particulier celui de LISON, la réaction de Brachet apparaît comme ininterprétable et non valable après fixation au Bouin et au formol, et après décalcification par les acides.

Dans notre deuxième observation après décalcification, on constate que la coloration des protoplasmes cellulaires est nette alors que le microlithe prend une teinte rose vif en périphérie. L'absence de coloration des ribonucléides dans le protoplasme cellulaire vient prouver que la pyroninophilie du microlithe n'est pas obligatoirement due à la présence d'acides ribonucléiques. On sait d'ailleurs que la pyronine est susceptible de colorer d'autres substances que les acides ribonucléiques (substance du cristallin, concrétions d'urates, certains muco-protides).

Enfin l'examen de nos préparations amène à penser qu'il s'agit plus d'une teinture que d'une véritable réaction de démasquage.

Avant décalcification, le protoplasme cellulaire et les microlithes présentent une coloration rose pâle qui mérite la même interprétation que précédemment. Au terme de cette analyse il nous semble difficile d'admettre que la pyroninophilie constatée dans notre deuxième cas traduit la présence d'acides ribonucléiques. Par contre IL NOUS PARAÎT PLUS LICITE DE CONSIDERER QUE C'EST LA QUALITE DES MUCOPROTEINES QUI ENTRAÎNE CETTE PYRONINOPHILIE PEU INTENSE.

(+) Nous tenons à remercier ici le Dr GANTER, Assistant de la chaire d'Anatomie Pathologique de Paris (Prof. J. DELARUE) qui a bien voulu effectuer ces contrôles histochimiques.

La présence de LIPIDES est fréquemment soulignée (KENT, BIRESSI). Ils sont mis en évidence sur les coupes à la congélation suivies de coloration par le Noir Soudan ou le sulfate Bleu de Nil. Mais dans tous les cas cette coloration est partielle. De plus certaines zones des microlithes possèdent des propriétés optiques spéciales. C'est en effet dans le nidus central, à la périphérie ou entre les couches concentriques, que se trouvent des corps biréfringents visibles avant décalcification. Malheureusement la localisation exacte des graisses ainsi décelées n'a pas été indiquée par les auteurs.

En dehors de ces composants principaux, les études histochimiques permettent de préciser l'absence de certains éléments. La matrice du microlithe ne contient pas de pigment ferrique, la réaction de caractérisation est toujours négative que l'on s'adresse à des coupes microscopiques ou à des coupes macrotomiques suivant la technique de GOUGH.

LA MICROSCOPIE ELECTRONIQUE n'a été qu'exceptionnellement pratiquée. Seul MICHAELS donne des précisions à ce sujet. La matrice qui paraît homogène en microscopie optique est composée d'une substance complexe faite de faisceaux de FIBRES anastomosées, incluses dans un ciment clair et disposées en bulbe d'oignon.

Les fibrilles qui composent l'élément solide possèdent une épaisseur de 100 à 150 Å et présentent une périodicité de 200 Å en moyenne.

Ces constatations amènent MICHAELS à penser qu'il y a peut être une parenté entre la substance constituant la matrice et la fibrille.

MATERIEL	FIXATEUR	D R N A		R N A	
		(vert de méthyl)		(pyronine)	
PANCREAS	alcool méthylique absolu	+ + (vert)		+ + (rouge)	
	Bouin	0		reste du cytoplasme rose très pâle	
	Baker	+ (bleu-vert)		cytoplasme rose diffus R N A ? rose plus vif	
				# Bouin	
OS NON DECALCIFIE	alcool méthylique absolu	+ + (vert) (peau) matrice os = 0		+ + (rouge) (peau, matrice os = 0)	
	Bouin	0 matrice os = 0		cytoplasme rose diffus (peau) matrice os = 0	
	Baker	+ bleu gris pâle		cytoplasme rose diffus (peau) matrice os = 0	
OS DECALCIFIE	alcool méthylique absolu	0		0 sauf rose très pâle dans osteoplastes ?	
	Bouin	0 matrice os = 0		0 rose très pâle dans muscle.	

				matrice os = 0
MICROLITHIASÉ ALVEOLAIRE Première observation (854)	Bouin	cellules et muscle (2e bloc)	0	0
	décalcifiée par la complexion Von Kossa	microlithes	0	≠ 0 un peu rose en périphérie
MICROLITHIASÉ ALVEOLAIRE Deuxième observation (852)	? non décalcifiée	cellules	0	rose ± pâle assez diffus
	? décalcifié	microlithes	0	≠ 0 sauf en périphérie rose diffus
CALCOSPHERITES CEREBRAUX (853)	Formol	cellules + (bleu gris pâle)	0	0
	Décalcification au complexion Von Kossa	calcosphérites mauve-rose ? ?	0	id non décalcifié= os rose à rouge vif en périphérie
				mauve rose ? ?

En conclusion, l'étude histochimique nous apprend que la matrice est en réalité constituée d'une muco-protéine complexe, composée exclusivement de mucopolysaccharides neutres, mais ne possède aucun acide nucléique démasquable.

CHIMIE ANALYTIQUE ET SPECTROGRAPHIE

--:-

L'analyse chimique du tissu pulmonaire a été effectuée à partir des fragments provenant d'autopsies (BADGER, SOSMAN, HARBITZ, PUHR, MARIANI, LEICHER, MANZ, SHARP et DANINO) et de pièces biopsiques (MIKHAILOV, KEI SATO, HIROTA, FINKBINER, TAKAHASHI). Elle a été faite de façon très différente. Tantôt les auteurs ont analysé le tissu pulmonaire, tantôt au contraire, afin de connaître la composition chimique exacte des éléments anormaux, ils ont étudié des microlithes isolés. Cette notion permet d'expliquer d'ores et déjà les divergences des résultats de ces analyses.

Toutes les études qui portent sur le PARENCHYME concordent pour montrer une AUGMENTATION PONDERALE importante de la substance solide et des cendres pulmonaires. Les chiffres donnés par PUHR illustrent parfaitement cette augmentation. Dans son cas, les cendres atteignent douze fois le poids normal.

Des précisions sont apportées par MARIANI, SOSMAN, MIKHAILOV, SHARP et DANINO, PUHR et TAKAHASHI qui trouvent comme éléments minéraux dominants du CALCIUM et du PHOSPHORE. Toutes les analyses les mettent en évidence en quantité importante.

Quelques auteurs ont identifié d'autres composants. Ainsi SHARP et DANINO, SOSMAN, soulignent la présence de traces de fer. FINKBINER attire l'attention sur l'existence

de silicium, d'aluminium, de chrome et de magnésium.

Toutefois ces substances ne représentent qu'une faible portion pondérale des minéraux contenus dans le résidu sec du parenchyme pulmonaire, alors que le calcium et le phosphore constituent les cations dominants.

Eléments	Cas de SHARP pourcentage du poids sec du poumon	Cas de SOSMAN d°	FINKBINER d°	
			poumon	argile
Ca	28,5	51,8	24	
P	57,55	38,8	60	
Fe	0,037	0,1	1,7	
Si			5,2	43,9
Al			0,66	38,7
Ti				
Cr			5,3	1,2
Mg			1,47	

L'abondance relative de ces cations "secondaires" mérite discussion.

La présence de SILICE en pourcentage assez important dans le cas de FINKBINER trouve son explication dans l'anamnèse de l'observation. Le patient était maçon et pendant un an avait inhalé de la poussière du fait de sa profession. Toutefois il convient de remarquer que ce métier n'expose pas à un empoussiérage particulièrement important.

La quantité de FER est peut-être expliquée par une surcharge ferrique du tissu interstitiel à la suite de petites hémorragies, les sels de fer s'étant déposés sur les fibres

élastiques.

Quant à la présence de CHROME, elle relève sans aucun doute de la technique utilisée pour la fixation du parenchyme pulmonaire. La pièce ayant été fixée au Zenker, il n'est pas étonnant que l'analyse chimique ait mis en évidence 5,3 p.cent de chrome.

Hormis ces réserves, ce sont le Calcium et le Phosphore qui représentent les minéraux essentiels. D'ailleurs le Calcium est dans le poumon microlithiasique bien plus abondant que dans les foyers tuberculeux les plus calcifiés, ainsi que le souligne HIROTA. Son analyse effectuée là encore sur du parenchyme montrait que dans la microlithiasie, le poumon contenait 4 fois plus de Calcium que du parenchyme tuberculeux et 40 fois plus qu'un parenchyme normal.

Tissu pulmonaire	Pourcentage du poids normal		
	K	Na	Ca
Poumon normal	0,14	42	0,24
Tissu tuberculeux	0,05	15	2,0 2,05
Poumon, dans son cas	0,10	66	8,2
Tissu sec, dans son cas	0,10	76	9,4

Après cette première analyse globale, il est encore plus intéressant, grâce à des investigations chimiques plus précises de déterminer la NATURE DES SELS TROUVES DANS LE TISSU PULMONAIRE.

Dès 1918, HARBITZ souligne que c'est sous forme de PHOSPHATE et de CARBONATE que se présente le calcium. Dans son observation 80 p. cent du poids des cendres était constitué de

phosphate et 18 p.cent de carbonate.

Toutes les études ultérieures sont venues confirmer cette notion de prédominance des sels phosphatiques (PUHR, MARIANI, MIKHAILOV, TAKAHASHI, HIROTA).

L'analyse effectuée par LEICHER à partir d'un poumon sec, concerne également d'autres substances minérales

Ca 3 (PO 4) 2	66,5 %
Ca CO 3	8,6 %
Mg CO 3	1,7 %
H 2 O	5,7 %
Substance organique	17,5 %
Total	100.0

KEI SATO trouve du magnésium et de la silice sous forme d'oxydes. Il y avait dans son observation 2,8 p.cent d'oxyde de magnésium et 0,93 p.cent d'oxyde de silicium. Le reste des cendres était composé exclusivement de sels calciques.

BADGER précise à son tour que le Phosphore et le Fer se présentent aussi sous forme d'oxydes.

Si O ₂	traces
P ₂ O ₅	38,8 %
Ca O	51,8 %
Fer O ₃	0,1 %

A ces analyses globales, l'on pouvait faire un reproche important. Celui de confondre dans un pourcentage donné les éléments constituant les microlithes et ceux provenant du parenchyme lui-même. C'est pourquoi l'étude de SOSMAN

prend une telle importance.

Elle fut en effet effectuée sur DES MICROLITHES ISOLES par microdissection à partir de tranche de Gough. Il fut ainsi possible d'analyser chimiquement et aussi par spectrographie la composition des microcalculs.

Eléments	Pourcentage du poids total
P	10
Ca	6,3
Mg	0,5
Na	0,3
Fe	0,1
Al	0,1
Sr	0,01
K	0,06

Ce - Ni - Cr - Pb - Zu - Si = 0

En étudiant comparativement ces résultats et ceux trouvés par l'analyse globale, on se convaincra facilement que la majorité des éléments minéraux autres que le calcium et le phosphore proviennent du parenchyme et non des microlithes. Il n'est pas sans intérêt de souligner qu'aucune trace de silice n'a pu être mise en évidence au sein de ces calcosphérites.

SOSMAN trouve d'ailleurs dans cette analyse un élément de diagnostic chimique entre microlithes et foyers silicotiques. Dans ce microcalcul, il n'y a que des traces de fer et pas de silice ; dans les silicoses au contraire, la silice et le fer sont en quantité importante.

La composition chimique observée est donc très peu différente de celle de l'OS bien que la quantité de CO_2 y soit plus élevée.

Mais par leurs éléments minéraux, les microlithes s'apparentent aussi aux CALCULS URINAIRES. Ce rapprochement nous semble très important car plusieurs auteurs dont KUSS en France⁽⁺⁾ ont précisé que lors de la constitution des lithiases urinaires, il était possible d'observer un stade préliminaire. A ce moment le bassinet est occupé par une substance glaireuse d'aspect translucide "très proche du mucus". Pour cet auteur, cette substance constituerait la matrice des futurs calculs.

Le calcium, élément principal est en réalité sous forme de PHOSPHATE TRICALCIQUE $\text{Ca}(\text{PO}_4)_2$. D'après SOSMAN c'est un mélange d'hydroxyapatite et de carbonate apatite. La différence entre l'apatite (forme la plus fréquemment rencontrée dans les composants biologiques) et le phosphate tricalcique chimiquement pur est en réalité minime. Ce sont les liaisons atomiques qui représentent l'élément différentiel.

En fait cette analyse chimique minutieuse n'apporte qu'une vue imparfaite sur la composition des microlithes. L'analyse ionique serait peut-être plus instructive, car la composition ionique exacte peut varier dans de larges limites, suivant les conditions de cristallisation, pour des sels chimiquement identiques.

En conclusion, les résultats de la chimie analytique et de la spectrographie sont assez pauvres puisqu'ils ne viennent apporter que peu de notions supplémentaires à l'analyse histochimique.

Ils permettent cependant de préciser l'importante proportion de calcium et de phosphore entrant dans la composition des microlithes.

(+) Colloque anatomochimique. Faculté de Médecine de Paris, année 1959-60

PARENTE STRUCTURALE ET CONTEXTE PATHO-
LOGIQUE DE LA MICROLITHIASSE ET DES
CORPS AMYLACES

-:-

Les calcosphérites de la microlithiasse ont été longtemps confondus avec les corps amylacés décrits pour la première fois par FRIEDREICH en 1856. C'est PUHR qui a discuté initialement la parenté des deux affections qu'il séparait d'ailleurs formellement tant morphologiquement que cliniquement.

Ces deux positions semblent trop catégoriques; s'il est en effet difficile de confondre en une entité anatomo-clinique ces deux syndromes, il est aussi impossible de ne pas admettre une parenté morpho-chimique entre microlithes et corps amylacés.

Les descriptions de MICHAELS et celles de CAULET, CHOMETTE et Mlle HEBERT concernant LA MORPHOLOGIE DES CORPS AMYLACES mettent l'accent sur leur aspect structural très semblable à celui des calcosphérites.

Les corps amylacés sont des CORPUSCULES INTRA-ALVEOLAIRES, mesurant 30 à 200 μ de diamètre, et qui rappellent par leur morphologie les symplexions prostatiques. Ils sont arrondis ou ovalaires et présentent des traits de fracture. En majorité anhistes, quelquefois granuleux, ils se présentent tantôt comme des disques homogènes prenant uniformément les colorants, tantôt au contraire (très proches des microlithes) ils possèdent un centre vésiculeux plus clair, à composante cristalline ou anthracosi-

que, qui réalise une sorte de NIDUS central.

Dans leur morphologie, ces corps amylacés se rapprochent encore des microlithes par l'existence des stries concentriques qui se colorent plus intensément et auxquelles peuvent s'ajouter des stries radiaires. La complexité et la variabilité de leur structure se révèlent déjà sur une coloration standard à l'Hématéine-Eosine. Ils apparaissent en général fortement éosinophiles, plus rarement basophiles, la zone centrale se colorant presque toujours plus intensément que la périphérie.

Les colorations trichromiques viennent encore renforcer cette notion de polymorphisme en mettant en évidence les nuances d'affinité tinctoriale de ces corpuscules.

La PARENTE HISTOCHIMIQUE entre les microlithes et les corps amylacés apparaît indiscutable.

La matrice des corps amylacés est de nature muco-protéique ; la présence de protéines semble attestée par la positivité de la réaction de Millon ; les mucopolysaccharides sont bien mis en évidence par la réaction de Schiff, qui s'avère habituellement nettement positive (CAULET et Coll.); par contre il n'existe aucune métachromasie pour le bleu de toluidine.

Les réactions de démasquage des acides nucléiques se sont toujours révélées négatives (STEELE, MICHAELS, CAULET).

Les affinités tinctoriales pour les colorants de l'amyloïde sont généralement dissociées ; l'affinité pour le Rouge Congo est nette, avec une intensité inégale pour les différents corpuscules ; il existe une légère métachromasie avec le Violet de Paris ; la gomme iodée est négative (CAULET et Coll.). Pour AXMACHER, il y a toujours au moins une des quatre réactions qui est positive (Cet auteur utilise l'iode ; l'iode et l'acide sulfurique ; le Violet de Paris ; le Rouge Congo).

Les lipides, lorsqu'ils sont retrouvés, sont facilement mis en évidence par le Noir Soudan et présentent une réfringence variable ; en lumière polarisée le plus souvent ils sont biréfringents (CAULET). MICHAELS par contre n'a pas identifié de composants lipidiques.

Aucun pigment ferreux ou ferrique n'est mis en évidence par la réaction du Bleu de Turnbull et de Perls.

Dans certains cas une surcharge calcique apparaît mais elle reste toujours modérée alors que dans la microlithiase, nous avons vu sa constance et son importance.

Cette divergence va s'accentuer rapidement car la calcification des microlithes augmente au cours de l'évolution comme le prouvent les aspects radiologiques successifs. Alors qu'il existe vraisemblablement dans la microlithiase un stade non calcifié qui est sans doute très temporaire, les corps amyloïdes ne le dépassent qu'exceptionnellement.

Enfin l'étude au MICROSCOPE ELECTRONIQUE faite par MICHAELS vient encore ajouter un argument à la parenté entre microlithes et corps amyloïdes. Dans ces derniers, apparaît en effet une STRUCTURE FIBRILLAIRE ; ils sont constitués de faisceaux de fibres anastomosées de 100 à 150 Å d'épaisseur, disposées en bulbe d'oignon, avec une périodicité de 200 Å.

	Corps amylacés	Microlithiase
MORPHOLOGIE	Strates concentriques régulières Striation radiée 30 à 200 μ	Strates concentriques régulières ou irrégulières Striation radiée exceptionnelle 150 à 500 μ
HISTOCHIMIE		
FER	Toujours absent	Toujours absent
PROTEINES	Millon positif	Millon positif
POLYSACCHARIDES	Présents Mucopolysaccharides neutres	Présents Mucopolysaccharides neutres
LIPIDES	Colorables par le Soudan en congélation Le plus souvent biréfringents en lumière polarisée	Colorables par le Soudan en congélation Biréfringence constante en polarisation
ACIDES NUCLEIQUES	Toujours absents	Toujours absents
COLORANTS DE L'AMYLOIDE	Réaction dissociée	En général aucune affinité
CALCIFICATION	En général absente mais peut exister (CAULET ?)	Toujours calcifiée. (Toutefois dans notre première observation il semble avoir existé un stade non calcifié; mais ceci n'est qu'une constatation radiologique)
MICROSCOPIE ELECTRONIQUE	Structure fibrillaire (MICHAELS)	Structure fibrillaire (MICHAELS)

Il apparaît donc que les analogies structurales et histochimiques sont grandes entre les microlithes et les corps amyloacés. La seule différence évidente réside dans la très grande disproportion de la charge calcique. Quant aux variations d'affinité pour les colorants de l'amyloïde, elles sont peu significatives.

CETTE PARENTE ENTRE LES CORPS AMYLOACÉS ET LES MICROLITHES EN TANT QU'ÉLÉMENTS ISOLÉS DISPARAIT SI L'ON S'ADRESSE AU CONTEXTE DES DEUX AFFECTIONS, QU'IL SOIT CLINIQUE, MACROSCOPIQUE OU HISTOLOGIQUE.

L'étude clinique de la microlithiase nous a appris qu'il s'agit d'une maladie autonome, asymptomatique pendant un temps plus ou moins long, généralement révélée par l'aspect radiologique caractéristique.

Au contraire les corps amyloacés ne sont qu'un ÉPIPHÉNOMÈNE au cours d'une autre affection cardio-pulmonaire, primitive ou secondaire à une affection cardiaque. C'est ainsi que l'on a pu identifier de très nombreux cadres pathologiques s'accompagnant de corps amyloacés intraalvéolaires. Ils apparaissent lors des bronchopneumopathies chroniques de type primitif, lors de l'emphysème avec bronchite chronique (ZAHN, KENT) et lors des atélectasies. Mais aussi au cours de phénomènes aigus ou subaigus : pneumopathies banales, gangrène pulmonaire (STRUMPF), tuberculose (BRUTT), infarctus (KENT). En fait le facteur étiologique retenu par la majorité des auteurs semble bien être le poumon cardiaque dans ses différentes expressions qu'il s'agisse d'induration brune ou d'infarctus (SCHILDKNECHT, PUHR, LEICHER, RAMBERT, FRIEDREICH).

L'ÂGE D'APPARITION en est strictement inconnu puisque c'est exclusivement au cours des examens histologiques de nécropsies que les corps amyloacés sont identifiés, et rappelons-le,

puisqu'ils n'ont aucune traduction clinique ni radiologique. Toutefois il est intéressant de préciser que l'étude de nombreuses autopsies provenant de l'hospice Paul Brousse (à Villejuif - Laboratoire du Professeur DELARUE) montre que les corps amylacés apparaissent à partir de la cinquième décade. Cette notion est d'ailleurs confirmée par l'examen systématique de MICHAELS portant sur 1070 autopsies. Il trouve 41 cas de corps amylacés, l'incidence avec l'âge se répartissant de la façon suivante :

AGE	CORPS AMYLACES		MICROLITHIASÉ
	Nombre de vérifications	Nombre de cas	sur 70 cas
0-20	45	0 0 %	22
21-40	145	2 1,4 %	16
41-60	415	10 2,4 %	19
61-90	465	29 6,2 %	3
Total	1070	41 3,8 %	70

On voit que l'affection est découverte plus souvent après 60 ans et qu'à l'opposé elle n'a jamais été identifiée dans les deux premières décades, alors que les microlithes surviennent avec un maximum de fréquence entre 20 et 40 ans et souvent avant la vingtième année.

Si LA RADIOGRAPHIE montre parfois une image de miliaire banale au cours des cardiopathies et pneumopathies chroniques, cette nodulation n'est pas due aux corps amylacés.

Ce n'est qu'exceptionnellement que leur existence est soupçonnée du vivant des malades. Cependant au cours d'examen systématique

d'expectoration chez 80 sujets suspects de cancer bronchique, MICHAELS a pu trois fois mettre en évidence des corps amylacés. Ces corps peuvent être identifiés seulement lors d'un examen ou au contraire retrouvés à plusieurs semaines d'intervalle (Dans un cas de MICHAELS 15 expectorations présentaient des corps amylacés).

LE CONTEXTE MACROSCOPIQUE sépare lui aussi nettement les deux affections. Nous avons décrit le poumon microlithiasique dur, lourd, ayant une surface en "toile émeri" et une tranche de section ponctuée d'innombrables grains jaunâtres.

L'examen macroscopique des poumons porteurs de corps amylacés ne présente jamais cette morphologie. Les lésions ont une texture variable suivant que l'affection causale est une bronchopneumopathie ou une cardiopathie. Mais les corps amylacés restent pratiquement toujours invisibles, même dans les régions les plus altérées. Exceptionnellement surtout lorsqu'ils sont calcifiés, ils apparaissent sur la tranche de section : leur couleur est rouge ou grisâtre, ils sont tantôt durs de consistance cartilagineuse ou pierreuse, tantôt plus mous (CAULET et Coll.).

Ainsi presque toujours les corps amylacés sont une DECOUVERTE HISTOLOGIQUE dans un poumon cardiaque. Strictement intra-alvéolaire, ils apparaissent dans un parenchyme remanié, mais avec une intensité variable. Les lésions sont polymorphes ; tantôt c'est une simple congestion passive, tantôt au contraire s'associe une pneumonie réticulée hypertrophique.

Mais le fait le plus intéressant est représenté par le CONTEXTE CELLULAIRE. Les corps amylacés sont entourés de macrophages chargés de pigments hémossidériniques, ces éléments cellulaires contractant d'ailleurs des rapports étroits avec les corpuscules intra-alvéolaires.

Ces aspects contrastent avec la microli-thiase dans laquelle les modifications parenchymateuses semblent bien être secondaires, et le contexte cellulaire très limité, comportant exceptionnellement des macrophages chargés de pigments ferriques.

De plus l'étude histologique sur fragments prélevés et numérotés par rapport à leur siège, permet de préciser la TOPOGRAPHIE des corps amylacés. Ils siègent surtout dans les lobes inférieurs, où ils sont peu nombreux et groupés par secteur, sans prédominance dans les régions sous-pleurales. Dans la microolithiase les calculs intra-alvéolaires siègent dans tous les lobes, et dans les régions où ils sont les plus nombreux, ils occupent tous les alvéoles.

	Corps amylacés	Microolithiase
CLINIQUE Age	Sujets ayant dépassé la sixième décade	Sujets jeunes, maximum de fréquence avant la cinquième décade
Etiologie	Epiphénomène dans un contexte de cardiopathie ou de broncho-pneumopathie. Asymptomatique.	Manifestation d'insuffisance respiratoire progressive d'une maladie autonome
Radiologie	Aucune traduction	Granité calcique diffus
ANATOMIE PATHOLOGIQUE		
Macroscopie	Aspect banal de lésions de poumon cardiaque ou de bronchopneumopathies	Aspect caractéristique. Parenchyme "pierreux" avec surface en "toile émeri" de la plèvre et de la tranche de section.
Réaction cellulaire	Dans ce poumon cardiaque, contexte d'alvéolite desquamative avec surcharge hémosidérinique dans un parenchyme congestif et parfois scléreux	Réaction mononucléée et giganto-cellulaire dans un parenchyme généralement sain, présentant parfois une sclérose secondaire.

Cette confrontation amène à deux conclusions.

En se limitant au cadre pathologique on peut accepter une filiation possible entre les corps amylacés et la microlithiase. "Les affinités qui rapprochent le corps amylacé et le microlithe sont non seulement apparentes et superficielles mais aussi profondes et liées à un même processus pathologique" (KENT).

Toutefois s'il est possible d'admettre une parenté pathogénique et une filiation anatomique entre ces deux types de calculs intra-alvéolaires, ils représentent deux affections différentes dans leurs expressions anatomo-cliniques. Le microlithe domine la scène anatomo-clinique alors que le corps amylacé n'apparaît que comme un élément secondaire dans un contexte pathologique pulmonaire ou cardiaque.

PATHOGENIE

-:-

Le mode de formation des calcosphérites intra-alvéolaires pose le problème complexe de l'édification de leur matrice mucoprotéique sur laquelle se dépose le matériel calcique.

Depuis la description des corps amylacés par FRIEDREICH, les auteurs ont tenté d'élucider l'histogenèse de ces deux parents morphologiques initialement confondus : corps amylacés - microlithiase. Les premières descriptions histochimiques précises qui servirent de base à la pathogénie furent apportées par LEICHER (1949), STEELE, KINLEY, LEUCHTENBERGER et LIEB (1952) ; elles insistaient sur le mode de formation et la nature chimique du substrat-organique sur lequel se font les dépôts calciques.

La pathogénie des microlithes nous semble devoir être étudiée en tenant compte à la fois de leur parenté indiscutable avec les corps amylacés et de leur nature histochimique. Ceci permettra à notre point de vue d'éclaircir ce problème sinon en l'élucidant, tout au moins en éliminant certains mécanismes.

A partir de ces bases, en considérant que la formation des microlithes est intra-alvéolaire et diffuse et à la lueur des connaissances les plus récentes sur la structure alvéolaire, on peut envisager la pathogénie sous deux chapitres :

- le développement de la matrice muco-protéique
- la calcification secondaire.

Quatre théories ont été invoquées à l'origine de la FORMATION DE CETTE MATRICE.

L'ASPIRATION DU MUCUS BRONCHIQUE. Sa rétention et sa précipitation intra-alvéolaire a été retenue par STEELE (1952). La positivité du P.A.S semblait un argument suffisant à cet auteur ; mais en réalité les sécrétions bronchiques sont beaucoup complexes composées de mucopolysaccharides à la fois acides et neutres.

Or nous avons vu quels microlithes, comme les corps amylacés sont constitués de polysaccharides pratiquement exclusivement neutres. Du fait de cette discordance constitutionnelle chimique, l'hypothèse d'une rétention du mucus bronchique dans l'alvéole semble donc pouvoir être définitivement rejetée.

o

La théorie d'une NECROSE CELLULAIRE a été fréquemment invoquée.

FRIEDREICH (1856) puis SALTYKOV (1898) pensent que la formation des corps amylacés s'effectue par lyse des globules rouges. LAUGHANS, ZAHN et BRUTT (1912) affirment que la nécrose des éléments plasmodiaux intra-alvéolaires est à l'origine de ces corps. Ces cellules géantes représenteraient le primum movens de l'affection et non pas une réaction secondaire. SCHILDKNECHT attribue à la desquamation des cellules alvéolaires, à leur apposition successive et à leur nécrose, la formation des corps amylacés.

C'est d'ailleurs sur des arguments morphologiques uniquement que l'on peut s'appuyer pour soutenir ce mécanisme. Il est en effet

possible d'observer en microscopie optique des aspects de transition entre les protoplasmes cellulaires et la matrice des corpuscules qu'il s'agisse des corps amylacés ou des microlithes.

MICHAELS décrit des coalescences entre les macrophages et les corps amylacés, réalisant "un contact si étroit que les cellules forment un renflement à la surface du corpuscule". KENT observe dans la microlithiase des cellules mononucléées agglomérées autour des calcosphérites.

Dans notre première observation nous avons trouvé, assez exceptionnellement d'ailleurs, des cellules géantes tapissant si étroitement les microlithes que leur protoplasme semblait confondu avec la matrice muco-protéique du corpuscule.

Dans notre deuxième observation, deux aspects nouveaux nous sont apparus. Alors que les parois des alvéoles contenant les microlithes sont beaucoup plus fines que celles des alvéoles libres, du fait de la desquamation du revêtement, des éléments cellulaires de grande taille, mononucléés, contractent des rapports plus ou moins étroits avec le microcalcul. Tantôt quelques éléments s'accrochent à sa périphérie (fait assez exceptionnel), tantôt beaucoup plus nombreux ils forment une couche véritablement concentrique autour du microlithe, se confondant avec la masse de celui-ci. En outre ces macrophages peuvent apparaître inclus entre les couches concentriques. Enfin dans certains alvéoles les amas cellulaires semblent constituer un "milieu" où se différencie la matrice de ces concrétions.

Il semblerait donc, d'après ces aspects morphologiques que les cellules participent à la formation de la matrice des microlithes, par sécrétion, nécrose ou précipitation des protéines (ROUJEAU).

Mais l'histochimie n'apporte aucun argument en faveur de cette hypothèse car il n'a pas été possible de mettre en évidence d'une façon formelle des acides nucléiques qui seraient les témoins d'une désintégration cellulaire.

Seul le Dr ROUJEAU a trouvé une pyroninophilie pouvant témoigner de la présence d'acide ribonucléique et signant la participation d'éléments cellulaires à l'origine des micro-lithes.

Tous les auteurs par contre soulignent la négativité des réactions de Feulgen et de Brachet et admettent qu'il n'y a pas d'acide nucléique démasquable dans les formations étudiées.

L'absence de ces éléments ne signifie pas qu'ils n'ont pas été présents à un moment quelconque et nous ne pouvons affirmer formellement qu'à l'origine : il n'y a pas eu d'acides nucléiques.

L'argument cellulaire ne peut donc être ni retenu ni exclu en l'absence de preuve formelle.

o

La troisième hypothèse invoque la SURPRODUCTION D'UN LIQUIDE ALVEOLAIRE, Les études morphologiques de Von HAYEK (1954), MACKLIN (1955) et CHEVREMONT (1956) précisent que la paroi alvéolaire est revêtue d'un liquide mucoïde fluide, qui sert de couche protectrice au revêtement cellulaire de cette paroi et n'empêche pas les échanges gazeux. POLICARD (1938) dans son livre consacré au poumon, mentionne ce film protecteur. AMEUILLE et LEMOINE pensent que ce liquide, grâce à ses caractères physicochimiques, forme un tout avec le mucus bronchique et participe ainsi à l'excrétion des poussières inhalées.

Les travaux au microscope électronique semblent divergents en apparence. La majorité des auteurs et POLICARD en particulier ne font aucune mention de cette membrane liquide. Cependant CHASE (1958) confirme en partie l'existence de ce film protecteur. Pour cet auteur, cette couche homogène, hydrosoluble, ne s'observerait qu'après congélation-disséca-tion. La coloration au P.A.S et au tétrabromure de platine permet de la mettre en évidence, alors qu'après fixation au tétra-oxyde d'osmium, elle serait invisible.

Cette couche liquidienne alvéolaire produite en trop grande quantité du fait d'un trouble enzymatique congénital pourrait participer à la formation de la matrice des calcosphérites. Malheureusement l'existence de ce film n'a été démontrée que dans le poumon de mammifères mais jamais jusqu'ici dans celui de l'homme.

De plus des travaux plus récents portant également sur des pièces de poumon humain (provenant d'exérèse chirurgicale) ne font aucunement mention de cette couche liquidienne. Il s'agit de l'étude de SCHULZ (1959). Mais il est important de souligner que cet auteur a utilisé comme liquide fixateur du Tétra-oxyde d'osmium.

Certains aspects morphologiques seraient pourtant en faveur de cette surproduction liquidienne. Il en est ainsi des microlithes incomplets accolée étroitement à la paroi alvéolaire. La composition histochimique de la matrice muco-protéique ne s'oppose en rien à cette hypothèse. Mais il n'y a par ailleurs aucun argument suffisant pour l'admettre. Ce mécanisme ne peut donc être ni retenu ni exclu.

La genèse des microlithes à partir d'un EXSUDAT ALVEOLAIRE progressif est également valable.

Cette théorie s'accorde parfaitement avec les aspects morphologiques observés : accroissement par opposition de couches concentriques et aspects incomplets en croissant.

Sur certaines préparations, la matière muco-protéique du microlithe simple accolée à la paroi du capillaire, à tel point qu'elle paraît être un épaississement de la basale.

Il est des arguments histochimiques qui plaident également en faveur de cette hypothèse. Les affinités tinctoriales de la matrice muco-protéique sont très proches de celles des membranes dites hyalines du poumon.

Rappelons que dans le poumon rhumatismal, on peut rencontrer outre les membranes hyalines des ossifications et calcifications endo-alvéolaires. Pour ELKEKES et GLYNN (1946), les membranes hyalines et les foyers calcifiés ou ossifiés de la sténose mitrale possèdent un substrat protéique identique. Il serait le résultat de la transformation de l'exsudat alvéolaire propre à la pneumonie rhumatismale et non pas aux troubles circulatoires de la sténose mitrale. Les différences entre les membranes hyalines et le substrat protéique des ossifications de la sténose mitrale, sont, pour les mêmes auteurs, purement morphologiques et quantitatives, l'ossification n'étant que l'évolution ultime de l'exsudat.

Les autres membranes hyalines auraient la même genèse exsudative qu'il s'agisse des membranes rencontrées dans le poumon du prématuré (LAUMONNIER 1951, GITLIN et CRAIG 1956), ou dans le poumon urémique (HOPPS et WISLER 1951).

Par contre, SCHULZ, étudiant au microscope électronique la membrane hyaline des Lapins mort-nés, la trouve souvent formée par un épi-

thélium hyalinisé, aplati et desquamé, dont les cellules représenteraient les macrophages décrits par d'autres auteurs. ANGERWALL et EDSTROM (1958) ont pu mettre en évidence par des colorations histochimiques électives, des acides ribonucléiques au sein de ces membranes.

Tous les auteurs reconnaissent d'ailleurs à ces formations : membrane hyaline, ossifications endo-alvéolaires, une identité physico-chimique. Les travaux immuno-chimiques de GITLIN et CRAIG ont montré qu'elles sont constituées de fibrinogène, et la microscopie électronique confirme la présence de fibrine au sein de ces concrétions (van BREMEN, NEUSTEIN et BRUNS 1957) au niveau desquelles ces auteurs identifient des macrophages.

Quel que soit le mode de formation des membranes hyalines, directement à partir d'un exsudat alvéolaire, ou par la transformation des cellules épithéliales hyalinisées, l'ossification peut être une évolution ultime de l'exsudat.

Il semble donc normal d'envisager pour la matrice des microlithes, la même histogenèse que pour les membranes hyalines et les corps ossifiés de la sténose mitrale, en se basant sur les parentés histochimiques et électro-niques.

Quant aux raisons et aux phénomènes déclenchants de cette exsudation éventuelle ils restent absolument inconnus car l'anamnèse et l'étude biologique ne permettent de retrouver aucune anomalie.

Cet exsudat alvéolaire est-il dû à une anomalie des capillaires interalvéolaires ou bien est-il la conséquence de phénomènes immuno-chimiques locaux dûs à une HYPERIMMUNITE congénitale comme le suggère KENT ? Aucun argument purement morphologique ne peut permettre d'étayer cette hypothèse. Par contre le caractère familial de cette affection

semble constituer un élément non négligeable : il est regrettable qu'une étude génétique poussée n'ait pas été effectuée dans les différentes fratries observées par SOSMAN et par PEROSA et RAMUNNI.

Quel que soit le mécanisme invoqué, l'hypothèse de la formation de la matrice à partir d'un exsudat ne peut être non plus ni retenue ni rejetée.

Le problème de la SURCHARGE CALCIQUE est par contre beaucoup plus facile à envisager. On retrouve en effet, dans la microlithiase maladie, les trois facteurs considérés par ANDERSON comme nécessaire à la précipitation calcique :

- La nature de la matrice des microcalculs est rappelons-le, mucoprotéique, et de ce fait est particulièrement apte à subir une surcharge calcique.
- L'alcalose locale produite par l'excrétion considérable de CO_2 au niveau de la membrane alvéolaire favorise la précipitation sur le noyau protéique.
- Enfin le troisième critère exigé par ANDERSON est retrouvé : au moment de la formation du microlithe, le tissu adjacent n'est modifié ni dans sa fonction ni dans son état.

Si la calcification ne pose aucun problème, aucune des trois dernières hypothèses proposées pour expliquer la formation de la matrice (nécrose cellulaire, surproduction de liquide alvéolaire, exsudat alvéolaire progressif) ne trouve de confirmation certaine dans l'analyse histochimique, chimique et morphologique. De plus aucune donnée de pathologie comparée ne permet de trouver un argument susceptible de faire opter pour l'une ou l'autre de ces hypothèses.

Il semble bien qu'il se produit ici un phé-

nomène identique à celui qui réalise la constitution des calculs urinaires : apparition d'une matrice muco-protéique sur laquelle se déposent secondairement les sels minéraux calciques (KUSS).

En l'absence de possibilité de résoudre la genèse de la matrice, il nous semble licite d'avancer une HYPOTHESE DE FILIATION ENTRE LES CORPS AMYLACES ET CES MICROLITHES. Quel que soit le mécanisme qui préside à la constitution de la matrice muco-protéique, le corpuscule intra-alvéolaire peut donner soit un corps amylicé non calcifié (acidification locale), soit un microlithe partiellement calcifié (observation de BENARD), soit un calcosphérite typique de la microlithiase (alcalose).

SOSMAN avait évoqué la possibilité d'une perturbation de l'anhydrase carbonique pour expliquer cette alcalose. On sait que cet enzyme préside aux échanges gazeux au niveau des parois alvéolaires et que son absence entraîne une augmentation du pH local. Mais une étude récente faite par ESGUERRA-FAJARDO chez les trois malades observés par ESGUERRA (1959) a montré que l'anhydrase carbonique des hématies de ces trois soeurs était normalement active, comparée à celle d'une quatrième soeur indemne de microlithiase et de quinze autres sujets normaux.

On peut donc, semble-t-il, éliminer l'hypothèse d'un trouble enzymatique congénital de l'anhydrase carbonique. Il est possible par contre que l'activité de cet enzyme soit perturbée au niveau de la membrane alvéolaire ou capillaire.

Mais, bien qu'il existe une filiation certaine entre l'apparition des corps amylicés et des microlithes, et qu'un même trouble leur donne naissance, il faut garder à la microlithiase son autonomie anatomo-clinique.

TRAITEMENT

-:-

A l'heure actuelle, toutes les tentatives thérapeutiques ont été inefficaces.

Les corticoïdes administrés à titre d'essai par quelques auteurs n'ont ni modifié ni retardé l'évolution ; mais il convient de remarquer que cette thérapeutique a toujours été instituée lorsque l'envahissement alvéolaire était déjà important. BADGER n'a obtenu aucune amélioration en associant ACTH et cortisone.

THOMSON, après trois mois de corticothérapie ne note aucune transformation de l'image radiologique et aucune modification des tests fonctionnels.

Dans notre seconde observation, la thérapeutique mixte, ACTH-corticoïdes, n'a entraîné aucune régression appréciable de la miliaire.

L'antibiothérapie ne trouve d'indication qu'à la phase terminale, où les infections respiratoires s'associent volontiers à la défaillance cardio-pulmonaire. En dehors de ces complications bronchiques, l'antibiothérapie n'aura aucune efficacité et pourrait même prédisposer ces malades à des complications.

Tant que les conditions étiologiques et les troubles physiopathologiques qui président à la formation des micro-calculs n'auront pas été élucidés, la thérapeutique restera purement symptomatique.

Elle visera à supprimer toutes les causes infectieuses susceptibles de venir compliquer cette affection, et à retarder autant que possible le développement de l'insuffisance cardiaque droite.

-:-

CONCLUSIONS

-:-

La microlithiase alvéolaire pulmonaire représente un syndrome autonome.

Cette miliaire calcique, longtemps asymptomatique, constitue une entité anatomo-clinique à l'heure actuelle parfaitement définie.

L'étude de deux nouvelles observations et leur confrontation avec les 83 cas rapportés dans la littérature permettent d'apporter les conclusions suivantes :

Etiologie

Le seul facteur qui mérite d'être retenu est l'incidence familiale de la maladie. Parmi les cas publiés, 41 se répartissaient en effet dans 13 familles.

Clinique

1°- La microlithiase alvéolaire pulmonaire est une affection souvent asymptomatique, découverte au cours d'examen systématique dans 40 p.cent des cas.

Ailleurs, elle est révélée par des signes plus ou moins marqués d'insuffisance respiratoire ou cardiaque, qui correspondent au stade terminal de la maladie.

2°- L'aspect radiologique est caractéristique, stéréotypé, spécifique de la microlithiase : les deux champs pulmonaires sont envahis

par d'innombrables nodules, de petite taille, volontiers plus nombreux aux bases, sans adénopathie médiastinale ou hilare. La tonalité de ces nodules est initialement peu importante, mais devient rapidement très dense, de type minéral.

3°- En dehors des perturbations de la fonction respiratoire, traduites essentiellement par un trouble de la diffusion et une diminution de la capacité vitale, les examens paracliniques sont toujours négatifs.

4°- Le pronostic est difficile à préciser. L'évolution dépend en effet de facteurs individuels. Elle peut s'étendre sur une durée allant de 8 à 25 années.

Anatomie pathologique

1°- Les altérations sont exclusivement pulmonaires et représentées macroscopiquement par une granulie calcaire donnant un aspect en "toile émeri" à la surface pleurale.

2°- L'aspect histologique est variable suivant le siège et la date du prélèvement.

Sur les biopsies pulmonaires, l'absence ou la discrétion des remaniements parenchymateux contraste avec l'envahissement des espaces alvéolaires par les micro-calculs.

Lorsque la maladie est plus évoluée et a fortiori sur les pièces provenant de nécropsies, une sclérose importante à la fois systématisée et mutilante s'associe à l'envahissement parenchymateux par les microlithes.

3°- Les microcalculs intra-alvéolaires, qui représentent l'élément caractéristique de cette affection et conservent une morphologie presque identique aux différents stades de l'évolution, sont composés d'une matrice muco-protéique sur laquelle se déposent des sels de calcium. La charge calcique est représentée en majorité par du phosphate tricalcique.

Pathogénie

Quoique concordantes les données morphologiques et histochimiques ne permettent pas d'élucider avec certitude le mode de formation de la matrice initiale.

L'hypothèse d'une filiation entre les corps amylacés et les microlithes semble pouvoir être retenue. Le microcalcul de la microlithiase représente à notre point de vue un mode d'évolution des corps amylacés.

Cependant, malgré les similitudes morphologiques et histochimiques de ces deux affections, la microlithiase mérite de garder son autonomie, à cause de son expression radiologique, de ses données cliniques et fonctionnelles, de ses aspects morphologiques et de son caractère familial.

-:-

Vu :	Vu :
Le Président :	Le Doyen :
Signé : DELARUE	Signé : E. BINET

Vu et Permis d'Imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris :
Signé : J.H.

BIBLIOGRAPHIE

-:-

Références sur la microlithiase alvéo-
laire pulmonaire

ABDEL HAKIM (M), EL MALLAH (S), HASHEM (M),
and ABDEL HALIM (S)

Pulmonary alveolar microlithiasis
THORAX, 1959, XIV, 263-266

BADGER (T.L.), GOTTLIEB (L.), and GAENSLER (E.A)

Pulmonary alveolar microlithiasis, or
calcinosis off lungs.

NEW ENGLAND J. MED. 1955 CCLIII
709-715

BARLA-SZABO et G.Y. PETRANYI

Beitrag zur pathologie des mikroli-
thiasis alveolaris miliaris pulmonum.
ACTA MORPHOLOGICA BUDA-PEST, 1955

BENARD (H.), RAMBERT (P.), PEQUIGNOT (H.),
Melle TISSIER et GALISTIN (P.)

Microlithiase alvéolaire diffuse.
BULL. et MEM. SOC. MED. HÔP. de PARIS,
1950, LXVI, 482, 485

BIRESSI (P.C.), CASASSA (P.M.),

MINERVA MED. (Torino) 1956, XLVII
(4) 930-939

CHAPELLE (P.)

Deux cas de microlithiasa alvéolaire
pulmonaire familiale.

Thèse Bordeaux, 1958, n°1791

CHINACHOTI (N.), and TANGEHAI (P.)

Case report section. Pulmonary alveolar microlithiasis associated with the inhalation of snuff in Thailand.

DIS. OF THE CHEST., 1957, XXXII, 687-689, n°6

DELARUE (J.), ISRAEL-ASSELAIN (R.) et ABELANET (R.)

Microlithiase alvéolaire pulmonaire diagnostiquée par biopsie.

ARCH. ANA. PATH. 1960, VIII (3), 215-222

ESGUERRA-FAJARDO, HUNTER (F.R.)

Activity of carbonic anhydrase in erythrocytes of patients suffering from pulmonary alveolar microlithiasis.

JAMA, 1960, CLXXIV (7) 889

FINKBINER (R.B.), DECKER (J.P.) and COOPER (D.A.)

Pulmonary alveolar microlithiasis.

AMER. REV. TUBERC. 1957, LXXV, 122-134

FREOUR (P.), LAUMONNIER (P.), VERGER (P.),

GERMOUTY (R.), et CARDINAUD (R.) et J.P.)

Les microlithiases pulmonaires alvéolaires (A propos de deux cas familiaux).

JOUR. de MED. de BORDEAUX, 1959,

459-466, n°4

GILSANZ (V.), PALACIOS (J.M.) et ALONZO

BARRERA (J.M.)

REV. CLIN. ESPANOLA, 1956, LXI,

392-396

GONZALO ESGUERRA GOMEZ, EGO LICHTENBERGER, ARMANDO SANTAMARIA and Coll.

Familial pulmonary alveolar microlithiasis. Four cases from Colombia.

S.A. RADIOLOGY, 1959, LXXII, 551-561

GOUGH (J.)

Correlation of radiological and pathological changes in some diseases of the lung.

LANCET, 1955 (January) CCLXVIII (1)

161-162

GREEMBERG (M.J.)

THORAX, 1957, XII, 171-174

HARBITZ (F.)

Extensive calcification of lungs as distinct disease.

ARCH. INT. MED. 1918, XXI, 139-146

HIROTA (S.) et Coll.

Microlithiasis alveolaris pulmonum.

NIPPON RINSHO KEKAKKU. 1955, XIV, 834-838

ISRAEL-ASSALAIN (R.), CHEBAT (J.), ABELANET (R.), et LEGHEN (J.)

Microlithiase alvéolaire pulmonaire démontrée par biopsie.

J.FR.MED. et CHIR. THOR. 1960, XIV (6), 635-660

KENT (G., GILBERT (E.S.), and MEYER (H.H.)

Pulmonary microlithiasis.

A.M.A. ARCH. PATH. 1955, LX, 556-562

KLEMM (F.W.)

Ein weiterer beitrag zum krankheitsbild der mikrolithiasis alveolaris miliaris pulmonum.

FORTSCHR. a.d. GEB. d. RONTGENSTRAHLEN, 1955, LXXXVII, 686-690

LEBRAS (A.)

Contribution à l'étude microlithiases alvéolaires pulmonaires chez l'enfant.

Thèse Paris, 1959. Dact. 479

LEICHER (F.)

Ueber eine generalisierte Lungenerkrankung mit konkrementbildung (Mikrolithiasis alveolaris pulmonum).

ZENTRALBL. ALLG. PATH. 1949, LXXXV, 49-62

LINDIG (W.)

Ein Klinisch-röntgenologischer Beitrag zum Krankheitsbild der "Mikrolithiasis alveolaris pulmonum".

FORTSCHR. A.D. GEB. D. RONGENSTRAHLEN, 1959, LXXV, 678-684

MANZ (A.)

Mikrolithiasis der Lungen mit Pilzbefall.
BEITR. Z. KLIN. TUBERK. 1954, CXI,
598-606

MARIANI (B.), MONTANINI (N.) et TORELLI (G.)

Microolithiasi pulmonare endalveolaredif-
fusa.

ANN. IST. CARLO FORLANINI, 1949, X,
179

MASER (W.)

Mikrolithiasis alveolaris pulmonum
von 14 jähriger Dauer und Progredienz;
Beitz. PATH. ANAT. U Allg. PATH. 1957,
436-338

MEYER (H.H.), GILBERT (E.S.) and KENT (G.)

A clinical review of pulmonary micro-
lithiasis.

JAMA 1956 (July 21), CLXI; 1153-1157

MIKHAILOV (V.)

Pulmolithiasis endalveolaris et in-
terstitialis diffusa.

KLIN. MED. (MOSKOW), 1954 XXXII, 31-36

PEROSA (L.), RAMUNNI (M.)

La microlithiasi endoalveolare del
polmone (Rivista sintetica e presenta-
zione di 10 nuovi casi).

REGENTI PROGRESSI IN MEDICINA (ROMA),
1959, XXVI, 354-429 n°4

PETRANYI (G.) and ZSEBOK (Z.)

Mikrolithiasis alveolaris miliaris
pulmonum.

RADIOL. CLIN. 1954, XXIII, 202-209

PUHR (L.)

Mikrolithiasis alveolaris pulmonum.
VIRCHOWS. ARCH. F. PATH. ANAT. 1933,
290, 156-160

ROUJEAU (J.), COSTA (R.), PIVETAUD (J.)

Microolithiase alveolaire pulmonaire
(à propos d'une observation).

J.FR.MED.CHIR.THOR. 1960, XIV (6),
635-660

SATO (K.)

Three cases of microlithiasis alveolaris pulmonum occuring in one family.

SC.REPORT.RES.INST.TOHOKO UNIVERSITY,
1955, VI, 391-399

SCHILDKNECHT (O.)

Zur pathogenese verkalkter schichtungs-
kugeln sog. "Corpora amylacea" in
der lunge (unter Mitteilung eines
ungewöhnlichen Falles).

ARCH. F. PATH. ANAT. 1932, 285, 466-480

SEMELAIGNE (G.), HUREZ (A.) et LEBRAS (A.)

Images micronodulaires pulmonaires fa-
miliales. Microlithiase alvéolaire
diffuse très probable.

ARCH. FR. PED. 1958, XV, 670-675

SHARP (M.E.) and DANINO (E.A.)

Unusual form of pulmonary calcifica-
tion microlithiasis alveolaris pul-
monum.

J. PATH. BACT. 1953, LXV, 389-401

SOSMAN (M.C.), DODD (G.D.), JONES (W.D.),
and PILLMORE (G.U.)

The familial occurence of the alveolar
microlithiasis.

AM. J. ROENTGENOLOGY. 1957, LXXVII,
947-1012

TAKAHASHI (Y.)

A case report of microlithiasis alveo-
laris pulmonum.

NIPPON RINSHO, 1954, XII, 89-94

THOMSON (W.B.)

Pulmonary alveolar microlithiasis.

THORAX. 1959, XIV, 76

Références de pathologie générale

- ABRAHAM (E.P.), and FLOREY (H.)
General Pathology. p.336-350; Londres,
1956
- AMEUILLE (P.), et LEMOINE (J.M.)
Etudes de pathologie bronchique.
Ed. Libraria, Luso Espanhola. Lisbona.
- ANDERSON (W.A.D.), 1956
Trattato di Anatomia pathologia.
Ed. S.E.O. Roma.
- BRUTT
Uber die Entstehung der Corporea amy-
lacea in der Lunge.
VIRCH. ARCH. 1912 CCVII 412-429
- CAULET (T.), CHOMETTE (G.) et Melle HEBERT (H.)
Une observation de corpuscules intra-
alvéolaires du poumon dits corps amy-
lacés.
SEM. HOP. PARIS. ARCH. ANAT. PATH.
1956, IV, 294-296
- CHASE (W.H.)
The surface membrane of pulmonary al-
veolar walls.
EXPERIMENTAL CELL RESEARCH, 1959,
XVIII, 15-28
- CHEVREMONT (M.)
Notions de cytologie et histologie.
Desoer édit. Liège, p.794, 1955-1956
- ELKELES (A.) et GLYNN (L.E.)
Disseminated parenchymatous ossif-
ication in lungs in association with
mitral stenosis.
J. PATH. BACT. 1946, LVIII, 517-522
- EPSTEIN (F.Z.) et GREENSPAN (E.V.)
Rhumatic pneumonia.
ARCH. INT. MED. 1941, LXVIII, 1074-1094

FRIEDRIECH (M.)

Corporea amylacea in den Lungen.
ARCH. PATH. ANAT. 1856, IX, 613-618

GITLIN (D.) et CRAIG (J.M.)

The nature of the hyaline membrane in
asphyxia of the newborn.
PEDIATRICS, 1956, XVII, 64-71

HAYEK (H.Von)

Die menschliche Lunge.
Springer verlag Berlin, 1954

HOPPS (H.C.) et WISSLER (R.W.)

Uremic pneumonitis.
AM. J. PATH. 1951, XXVII, 696-697

KUZMA (J.F.), et LUSTOK (M.J.)

Rhumatic fever pneumonitis.
AM. J. PATH. 1951, XXVII, 696-697

LAUMNIER (R.)

Le poumon du prématuré.
Thèse de Paris, 1951

LISON

Histochimie et cytochimie animales.
1960 Gauthier-Villars, éd. Paris.

LUBARSH (O.) et PLENCE (K.)

Die corporea amylacea in Handbuch
der Speziellen Pathologischen III.
1931, III, 617-627

MACKLIN (C.C.)

Pulmonary alveolar mucoid film and
pneumocytes.
LANCET I, 1954, 1099-1104
Lung fluid alveolar dust drift and
initial lesions of diseases in lungs.
CAN. M.A.J. 1955. LXXII, 664-665

MICHAELS (L.) and LEVENE (C.)

Pulmonary corporea amylacea.
J. PATH. BACT. 1957, LXXIV, 48-54

PIPER (P.G.) and KLIPPE (L.W.)

Hyaline membrane disease in the newborn
associated with a lower accessory lung.
A.M.A. ARCH. PATH. 1958, LXVII,
131-136

POLICARD (A.)

Le poumon. Structures et mécanismes à
l'état normal et pathologique.
Masson, édit. Paris 1958

POLICARD (A.) et BAUD (C.A.)

Les structures inframicroscopiques
normales et pathologiques des cellules
et des tissus.
Masson édit. Paris 1958

ROUGEAU (J.)

Microlithes et corps amyacés intra-
pulmonaires.
REVUE de TUB. et PNEUMOLOGIE, 1960,
(5,6), 581-588

SCHULZ (H.),

THE SUBMICROSCOPIC ANATOMY and
PATHOLOGY of the LUNG. 1959

STEELE (H.D.), KINLEY (G.), LEUCHTENBERGER
et LIEB (E.)

Polysaccharide nature of corporea
amyacea.
A.M.A. ARCH. PATH. 1952, LIV, 94-97

Van BREMEN (V.L.), NEUSTEIN (H.B.) and BRUNS (P.D.)

Pulmonary membrans studied with the
electronmicroscope.
AM. J. PATH. 1957, XXXIII, 769-791

TABLE DES MATIERES

-:-

	Pages
INTRODUCTION	17
HISTORIQUE	20
PREMIERE OBSERVATION	22
DEUXIEME OBSERVATION	46
ETIOLOGIE	52
CLINIQUE	58
ETUDE RADIOLOGIQUE	63
ETUDE BIOLOGIQUE	67
BRONCHOSCOPIE, ELECTROCARDIOGRAMME et CATHETERISME VEINEUX	72
ETUDE FONCTIONNELLE RESPIRATOIRE	74
DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL	78
EVOLUTION ET PRONOSTIC	83
ANATOMIE PATHOLOGIQUE	88
- La biopsie	89
- L'autopsie	106
HISTOCHIMIE ET MICROSCOPIE ELECTRONIQUE	123
CHIMIE ANALYTIQUE ET SPECTROGRAPHIE	132
PARENTE STRUCTURALE ET CONTEXTE PATHOLOGIQUE DE LA MICROLITHIASIS ET DES CORPS AMYLACES	138

	Pages
PATHOGENIE	148
TRAITEMENT	157
CONCLUSIONS	159
BIBLIOGRAPHIE	162

SERMENT

--

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers Condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'Exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses !

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes Confrères si j'y manque !

--

